

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Направление «Медицина»

Кафедра инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии

Допускается к защите

Заведующий кафедрой

д.м.н., проф. Яковлев Алексей Авенирович

« » _____ 2017 г.

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

на тему:

**АНАЛИЗ ПРИЧИН ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ
У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ**

Выполнила студентка 609 группы

Железникова Полина Михайловна

Научный руководитель:

к.м.н., асс. Комарова Александра Яновна

Санкт-Петербург

2017 год

Оглавление

Список условных сокращений	3
Введение	5
Глава 1. Обзор литературы.....	10
1.1. Этиология ВИЧ-инфекции	10
1.2. Патогенез ВИЧ-инфекции	12
1.3. Клиническая картина ВИЧ-инфекции	13
1.4. Классификации ВИЧ-инфекции	14
1.5. Прединдикторы летальности при ВИЧ-инфекции.....	17
1.6. Структура летальности при ВИЧ-инфекции	19
Глава 2. Материалы и методы исследования	30
Глава 3. Результаты исследования.....	33
3.1. Анализ общей информации.....	33
3.2. Анализ структуры заболеваний	36
3.3. Анализ причин летальных исходов	42
3.4. Анализ нестандартных случаев	46
Заключение.....	54
Выводы.....	58
Список литературы	59
Приложение	64

Список условных сокращений

АРВТ — антиретровирусная терапия

ВГВ — вирус гепатита В

ВГС — вирус гепатита С

ВИО — вирус иммунодефицита обезьян

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека

ВПГ — вирус простого герпеса

ВЭБ — вирус Эпштейна-Барр

ГМ — головной мозг

КИБ — клиническая инфекционная больница

КК — кандидозный колит

ЛЖВ — люди, живущие с ВИЧ

МАК — *Mycobacterium avium* – комплекс

МБТ — микобактерии туберкулёза

МЛС — места лишения свободы

МЛУ — множественная лекарственная устойчивость (устойчивость МБТ к изониазиду и рифампицину)

МСМ — мужчины, имеющие секс с мужчинами

ПГЛ — персистирующая генерализованная лимфаденопатия

ПИН — потребители инъекционных наркотиков

ПМК — псевдомембранозный колит

ПМЛ — прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия

ПЦП — пневмоцистная пневмония

РНК — рибонуклеиновая кислота

СИР — синдром иммунной реконструкции

СПИД — синдром приобретённого иммунодефицита

ТБ — туберкулёз

ХВГ — хронический вирусный гепатит

ЦМВ — цитомегаловирус

ЦМВИ — цитомегаловирусная инфекция

ШЛУ — широкая лекарственная устойчивость (устойчивость МБТ к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам и как минимум одному из инъекционных лекарственных препаратов 2 поколения)

ФЦ СПИД — федеральный научно-методический центр по борьбе и профилактике СПИД

ЮНЭЙДС — объединённая программа ООН по ВИЧ/СПИД

ЕЕСААС — Eastern Europe and Central Asia AIDS Conference

CDC — Centers for Disease Control and Prevention

COHERE — The Collaboration of Observational HIV Research Europe

Введение

Актуальность темы

ВИЧ-инфекция является одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения во всём мире. По данным ВОЗ, на сегодняшний день ВИЧ-инфекция унесла более 35 миллионов жизней. В 2015 году 1,1 (940000–1,3) миллиона людей в мире умерли от причин, связанных с ВИЧ. В 2015 году в мире насчитывалось примерно 36,7 (34,0–39,8) миллионов людей с ВИЧ-инфекцией. По оценкам ВОЗ, в настоящее время лишь 60% ЛЖВ знают о своем статусе. К середине 2016 года в глобальных масштабах АРВТ получали только 18,2 (16,1–19,0) миллиона людей с ВИЧ. [40]

По расчётам ЮНЭЙДС, глобальные меры позволили предотвратить 30 миллионов новых случаев ВИЧ-инфекции и 7,8 миллиона смертей вследствие СПИДа с 2000 года. Число новых случаев ВИЧ-инфекций сократилось на 35% с 2000 года, а смертность вследствие СПИДа — на 42% по сравнению с пиковым уровнем в 2004 году. В 2000 году менее 1% ЛЖВ в странах с низким и средним уровнями доходов имели доступ к лечению, а в 2014 глобальный охват АРВТ составил 40%. [42] Однако эти данные не отражают тенденции, характерные для отдельных регионов. Так, число новых случаев в Западной и Центральной Европе и Северной Америке с 2000 года оставалось относительно неизменным (87000–85000). В Восточной Европе и Центральной Азии число новых случаев инфекции выросло на 30% (100000–140000). В Западной и Центральной Европе и Северной Америке за период с 2000 по 2014 год смертность снизилась на 12% (29000–26000). В Восточной Европе и Центральной Азии число смертей вследствие СПИДа увеличилось более чем в три раза (20000–62000). [39] Следовательно, для адекватной оценки ситуации с ВИЧ-инфекцией в конкретном регионе, необходимо анализировать собранную непосредственно в нём актуальную информацию.

По данным ФЦ СПИД, число зарегистрированных ЛЖВ на территории Российской Федерации на 30 июня 2016 г., достигло 1062476 человек. Из них

умерло по разным причинам 225992 ВИЧ-инфицированных по данным формы мониторинга Роспотребнадзора «Сведения о мероприятиях по профилактике ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, выявлению и лечению больных ВИЧ». [13]

На диспансерном учете в специализированных медицинских организациях в 2016 году состояло 628073 больных, инфицированных ВИЧ, что составило 75 % от числа 836484 россиян, живших с диагнозом ВИЧ-инфекция в июне 2016 г. по данным формы мониторинга Роспотребнадзора. Пораженность ВИЧ-инфекцией на 30 июня 2016 г. составила 570,9 на 100 тыс. населения России. Случаи ВИЧ-инфекции зарегистрированы во всех субъектах Российской Федерации. Высокая пораженность ВИЧ-инфекцией (более 0,5% от всей популяции) зарегистрирована в 28 наиболее крупных и экономически успешных регионах, где проживало 44,6% населения страны. В том числе к наиболее пораженным субъектам Российской Федерации относятся Санкт-Петербург и Ленинградская область. Среди впервые выявленных в 2016 г. ВИЧ-позитивных с установленными факторами риска заражения 52,8% инфицировались при употреблении инъекционных наркотиков, 44,5% — при гетеросексуальных контактах, 1,5% — при гомосексуальных контактах, 1,1 % составляли дети с перинатальным путём инфицирования. В 2016 г. продолжали регистрироваться случаи заражения ВИЧ, связанные с оказанием медицинской помощи. Охват лечением в 2016 году в Российской Федерации составил 29 % от числа зарегистрированных лиц с диагнозом ВИЧ-инфекция, среди состоявших на диспансерном наблюдении было охвачено антиретровирусной терапией 39% больных. С 2005 по 2015 год регистрировался ежегодный рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией в среднем на 10% в год. За 6 месяцев 2016 г. в Российской Федерации умерло 12878 больных ВИЧ-инфекцией (на 7,5% больше, чем за аналогичный период 2015 г.). Таким образом, в 2016 г. в стране эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции продолжала ухудшаться. Сохранялся высокий уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией, увеличивалось число смертей ВИЧ-инфицированных, активизировался выход эпидемии из

уязвимых групп в общую популяцию. [13]

В частности, крайнюю актуальность проблема ВИЧ-инфекции сохраняет и для Санкт-Петербурга. [2] В Санкт-Петербурге за все время, с 1987 года по 01.07.2016 года, выявлено 52 966 случаев ВИЧ-инфекции. За период с 01.01.2016 по 01.07.2016 года в Санкт-Петербурге зарегистрировано 1796 новых случаев ВИЧ-инфекции. За 6 месяцев 2016 года заболеваемость ВИЧ-инфекцией у жителей города составила – 20,6 на 100 тыс. населения. В Санкт-Петербурге за 6 месяцев 2016 года среди ВИЧ-инфицированных лиц по-прежнему преобладали мужчины (59,4%), лидирующее положение занимает группа 30–39 лет, на долю которых приходится 55,4% всех больных. Второе место принадлежит возрастной группе 40–49 лет. В 2015 г. в Санкт-Петербурге среди новых случаев ВИЧ-инфекции с установленным путем инфицирования преобладал половой путь передачи (62,6%), заражение при парентеральном введении наркотиков составило 36,2%. На диспансерном учете на 01.07.2016 года состояли 33911 ВИЧ-инфицированных пациентов, АРВТ получали 15454 человека, что составило 89,0% от числа нуждающихся. За весь период регистрации по состоянию на 01.07.2016 по разным причинам умерло 10993 ВИЧ-инфицированных лиц, в том числе от ВИЧ-инфекции — 4490 (40,8%). За 1 полугодие 2016 года на территории Санкт-Петербурга умерло 558 ВИЧ-инфицированных граждан РФ, из них от ВИЧ-инфекции — 292 человека. В 2015 году на территории Санкт-Петербурга умерли 1100 ВИЧ-инфицированных лиц, в том числе 1073 граждан Российской Федерации. Непосредственно от ВИЧ-инфекции умерли 670 человек (60,9%). 719 человек умерли на стадии СПИД. [41]

Динамика количества летальных исходов среди ВИЧ-инфицированных пациентов с 2000 по 2016 год по данным СПб ГБУЗ «КИБ им С.П. Боткина» представлена на рисунке 1.1. Как видно из рисунка, на протяжении многих лет неуклонно растёт количество летальных исходов среди пациентов с основным диагнозом ВИЧ-инфекция, достигая максимума к 2015 году.

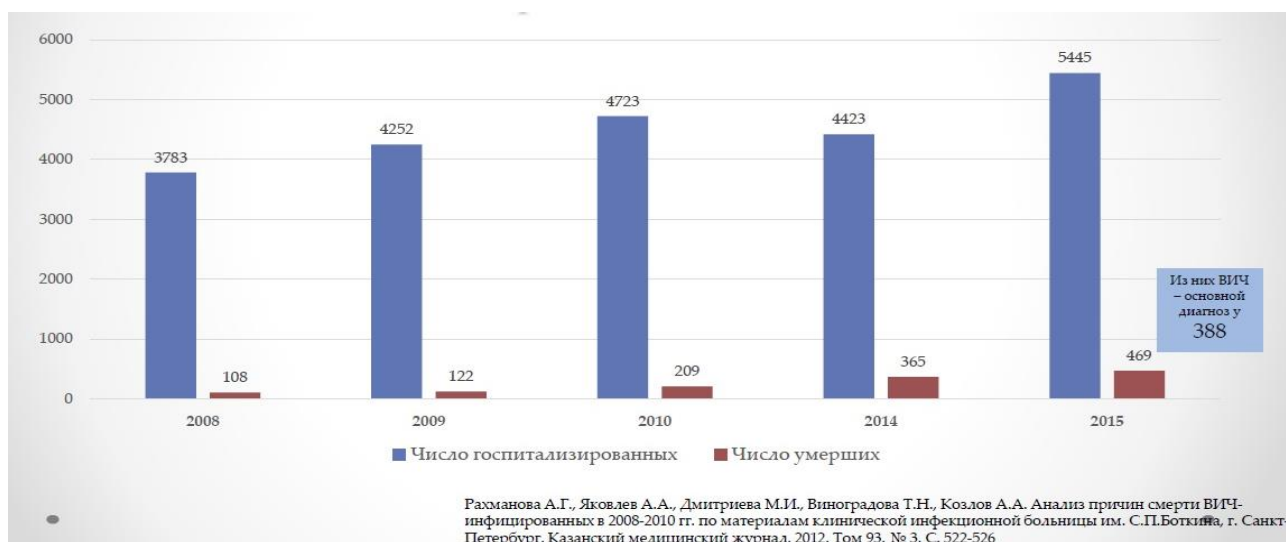
Рисунок 1.1. Динамика смертности от ВИЧ-инфекции.



Бубочкин А.Б., Васильева М.В., Суханова Ю.В. и др. Доклад «Морфологический анализ летальных исходов от инфекционной и соматической патологии в СПб КИБ им. С.П. Боткина за 2015-2016 г.г.» Юбилейная научно-практическая конференция, посвященная 135-летию основания первого инфекционного стационара в России «Клинической инфекционной больницы им.С.П.Боткина», 2017 г.

Динамика количества госпитализаций и летальных исходов ВИЧ-инфицированных пациентов с 2008 по 2015 год по материалам публикаций и годового отчета СПб ГБУЗ «КИБ им С.П. Боткина» представлена на рисунке 1.2. [10] Как видно из рисунка, количество госпитализаций пациентов по поводу ВИЧ-инфекции также увеличивается.

Рисунок 1.2. Динамика числа пациентов с ВИЧ-инфекцией.



По данным ФЦ СПИД, за 2015 год в Санкт-Петербурге непосредственно от ВИЧ-инфекции умерли 670 человек, и, как видно из рисунка, более половины из них — в СПб ГБУЗ «КИБ им С.П. Боткина». Таким образом, данные по больнице достаточно точно отображают общие тенденции по городу. Одним из важных аспектов, отражающих состояние проблемы в регионе, является летальность, её показатели и структура, чему и посвящена данная работа.

Цель исследования — охарактеризовать структуру летальных исходов, связанных с ВИЧ-инфекцией и её осложнениями.

В рамках поставленной цели были выделены следующие задачи:

1. Охарактеризовать когорту пациентов по половозрастному составу, эпидемиологическим данным и длительности ВИЧ-инфекции.
2. Оценить распределение пациентов по стадиям ВИЧ-инфекции и охвату АРВТ.
3. Охарактеризовать структуру вторичных и сопутствующих заболеваний у пациентов с ВИЧ-инфекцией.
4. Проанализировать причины летальных исходов у пациентов с ВИЧ-инфекцией и вклад отдельных нозологий в смертность.
5. Проанализировать случаи летальных исходов у пациентов с сохранным иммунным статусом.

Практическая значимость

Исследование было построено на базе ретроспективного анализа 383 историй болезни пациентов с основным диагнозом ВИЧ-инфекция, умерших в СПб ГБУЗ «КИБ им С.П. Боткина» в 2015 году. Результаты исследования могут быть внедрены в практику клинического отделения для ВИЧ-инфицированных пациентов и использованы для внесения уточнений в алгоритмы диагностики ВИЧ-инфекции и назначения АРВТ, а также способствовать повышению настороженности медицинских работников.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Этиология ВИЧ-инфекции

Вирус иммунодефицита человека относится к роду *Lentivirus* семейства *Retroviridae*. Также к роду *Lentivirus* относятся вирусы, вызывающие иммунодефицит у обезьян, кошек, лошадей, овец и других животных. [38] Для ВИЧ характерна высокая частота мутаций при репликации. В современной классификации различают два основных варианта ВИЧ — ВИЧ-1 и ВИЧ-2. На основании результатов генетического анализа было выдвинуто предположение, что ВИЧ возник в результате неоднократной независимой передачи людям мутировавшего впоследствии вируса иммунодефицита обезьян, причём ВИЧ-1 предположительно передался человеку преимущественно от шимпанзе, а ВИЧ-2 — от мангабеев и узконосых обезьян. [27]

Как ВИЧ-1, так и ВИЧ-2 способны вызывать иммунодефицит, однако клиническое течение болезни при заражении разными вариантами вируса несколько отличается. Известно, что инфекция, вызванная ВИЧ-2, имеет меньшую вероятность передачи при контакте, характеризуется менее высокой вирусной нагрузкой и реже заканчивается развитием глубокого иммунодефицита, чем инфекция, вызванная ВИЧ-1. По некоторым данным, при развитии стадии СПИД у больных с инфекцией, вызванной ВИЧ-2, чаще развивается энцефалит, хроническая или бактериальная диарея, ЦМВ-инфекция и холангит, а у больных с инфекцией, вызванной ВИЧ-1, чаще развивается саркома Капоши, орофарингеальный кандидоз и хроническая лихорадка. [27]

Известно, что ВИЧ-1 был впервые описан в 1983 году и по современным представлениям является наиболее часто встречающимся вариантом ВИЧ. Именно его широким распространением обусловлена наблюдающаяся в мире глобальная эпидемия ВИЧ-инфекции. [1] Согласно результатам анализа генома вируса, ВИЧ-1 также является неоднородным по своему происхождению и делится на несколько групп. Считается, что группы М, N, О, Р образовались в результате независимой мутации нескольких линий ВИО после ряда

независимых случаев передачи от обезьян к человеку. Так, группа Р была определена в 2009 году при выявлении РНК ВИЧ, имеющей значительное сходство с РНК ВИО, описанной у горилл, но не с ВИО, характерным для шимпанзе. [28] Распространение групп вируса также неоднородно. Группа О в настоящее время обнаружена в Центральной и Западной Африке. Группа N, объединяющая штаммы вируса, не входящие в группы М и О, обнаружена только в Камеруне. Наиболее широкое распространение получили вирусы группы М, являющиеся причиной более 90 % случаев ВИЧ-инфекции в мире. [31]

ВИЧ-2 был впервые выявлен в 1986 году. По результатам генетических исследований, он сходен с ВИО мангабеев и узконосых обезьян в большей степени, чем с ВИЧ-1, что и породило теорию об их различном происхождении. [18] Всего в настоящее время описано 8 групп ВИЧ-2, однако только две из них являются эпидемически значимыми. Ареал распространения данного вируса охватывает Западную Африку, Анголу, Индию, Бразилию. [24]

Внешне вирионы ВИЧ представляют собой сферические частицы диаметром 100–120 нм, покрытые двуслойной фосфолипидной мембраной, которая образуется из плазматической мембраны клетки хозяина во время отпочковывания вируса. Кроме того, при отпочковывании происходит захват мембранных белков клетки, в том числе человеческих лейкоцитарных антигенов и молекул адгезии. Под фосфолипидной мембраной находится матриксная оболочка, образованная белком р17, а под оболочкой из матриксного белка — капсид вириона из белка р24, имеющий форму усечённого конуса. Внутри капсида находится белково-нуклеиновый комплекс, состоящий из двух нитей вирусной РНК, связанных с белком нуклеокапсида р7, и ферменты — обратная транскриптаза, интеграза, протеаза. В двуслойную фосфолипидную мембрану встроены 72 гликопротеиновых комплекса Еnv, каждый из которых образован из 3 молекул трансмембранного гликопротеина gp41 и 3 молекул поверхностного гликопротеина gp120. С помощью белка gp120 ВИЧ

присоединяется к рецептору CD4 и корецепторам клеток хозяина. [1; 35]

Генетический материал ВИЧ представлен двумя копиями положительно-смысловой РНК. Геном ВИЧ-1 представлен 9 генами. На сегодняшний день известно по меньшей мере 15 закодированных ими белков. Так, ген *pol* кодирует ферменты — обратную транскриптазу, интегразу и протеазу. Ген *env* кодирует белок gp160, расщепляемый в дальнейшем на структурные белки gp41 и gp120. Ген *gag* кодирует полипротеин Gag/p55, образующий впоследствии ряд структурных белков, в том числе белок p24. Оставшиеся гены кодируют белки, отвечающие за репликацию и инфицирующую способность ВИЧ. [35]

1.2. Патогенез ВИЧ-инфекции

Заражение ВИЧ-инфекцией происходит в результате контакта крови или слизистых человека с инфицированными биологическими жидкостями, такими как кровь, сперма, влагалищное отделяемое, грудное молоко. После попадания в организм, ВИЧ начинает циркулировать в крови и связывается с CD4+-клетками организма. Связь вируса с CD4-рецептором и корецепторами CXCR4 или CCR5 Т-хелперов, моноцитов, макрофагов, клеток Лангерганса, фолликулярных дендритных клеток лимфатических узлов, клеток микроглии и олигодендроглии, астроцитов мозга, энтероцитов осуществляется с помощью белка gp120. В зависимости от способности связывать корецепторы, ВИЧ классифицируют на R5-тропные (CCR5), X4-тропные (CXCR4) и R5X4-тропные (связывают оба корецептора) варианты. [19] Вирусный белок gp41 обеспечивает слияние мембран вируса и клетки, после чего содержимое вириона проникает внутрь, где вирусная РНК высвобождается из капсида. Затем под действием обратной транскриптазы происходит синтез ДНК на матрице одноцепочечной РНК вируса. Для встраивания вирусной ДНК в геном и образования новых вирусов необходима активация клетки. Активация CD4+-лимфоцитов происходит при контакте с антигенпредставляющими клетками в лимфоидной ткани. Синтезированная вирусная ДНК транспортируется внутрь ядра клетки и встраивается в ДНК активированного лимфоцита под действием

интегразы. В ядре клеточная РНК-полимераза синтезирует предшественник вирусных матричных и геномных РНК, которые затем транспортируются из ядра в цитоплазму. В цитоплазме с помощью рибосом происходит процесс трансляции на матрице вирусных РНК. Затем геномная РНК вируса и вирусные белки транспортируются к местам сборки вирионов. После созревания, новые вирусные частицы отпочковываются от поверхности клетки, а CD4+-клетка хозяина погибает. [36; 37]

Существует группа ЛЖВ, у которых иммунодефицит не развивается в течение длительного времени — так называемые нонпрогрессоры. Это явление имеет несколько причин. Во-первых, разные штаммы вируса имеют различную патогенность, что влияет на длительность естественного латентного течения инфекции. Во-вторых, в литературе описаны случаи выраженной в той или иной мере генетической устойчивости людей к ВИЧ. Так например делеция в гене, кодирующем CCR5-корцептор, приводит к невосприимчивости её носителя к ВИЧ. Мутация в гене CCR2 также уменьшает шанс проникновения ВИЧ в клетку и приводит к задержке развития СПИДа у таких лиц. Разная длительность естественного течения инфекции также наблюдается и у ЛЖВ с различными вариантами человеческого лейкоцитарного антигена. [25]

1.3. Клиническая картина ВИЧ-инфекции

Общая продолжительность ВИЧ-инфекции у лиц, не получающих АРВТ, составляет в среднем 10 лет. В течение всего этого времени наблюдается постепенное снижение количества лимфоцитов вплоть до глубокого иммунодефицита, что в конечном итоге становится причиной смерти от оппортунистических заболеваний. В естественном течении ВИЧ-инфекции выделяют несколько периодов.

1. Период окна или сероконверсии — от инфицирования до появления определяемых стандартными методами антител к ВИЧ, продолжается от 14 дней до 1 года.

2. Острая фаза, как правило, длится 7–10 дней, редко до 1 месяца с момента

инфицирования. Как правило, проявляется в виде острого гриппоподобного или мононуклеозоподобного синдрома с лихорадкой (96%), лимфаденопатией (74%), фарингитом (70%), сыпью (70%), миалгией (54%), диареей (32%), головной болью (32%), тошнотой и рвотой (27%), гепатоспленомегалией (14%), потерей веса (13%), кандидозом слизистых (12%), неврологическими симптомами (12%). В течение острой фазы вирус активно реплицируется и вирусная нагрузка может достигать 100 млн копий вирусной РНК в 1 мл, а число CD4+-лимфоцитов падает, иногда до уровня, при котором могут развиваться оппортунистические инфекции. Затем число CD4+-клеток повышается, но чаще не достигает прежнего уровня. Число CD8+-лимфоцитов увеличивается, при этом отношение CD4/CD8 может стать менее 1. [1]

3. Латентная фаза может продолжаться до 8–10 лет, инфекция протекает бессимптомно или в форме персистирующей генерализованной лимфаденопатии. В этот период происходит активное размножение вируса и постепенное снижение числа CD4+-клеток.

4. Симптоматическая фаза продолжается 1–2 года, характеризуется угнетением клеточного иммунитета, которое проявляется в виде возникновения рецидивирующего простого и опоясывающего герпеса, заболеваний верхних дыхательных путей, кандидоза слизистой рта и половых органов.

5. Синдром приобретённого иммунодефицита в отсутствие лечения длится в среднем 1–2 года. На этой стадии происходит развитие оппортунистических инфекций и онкологических заболеваний. [9]

1.4. Классификации ВИЧ-инфекции

Существует ряд классификаций ВИЧ-инфекции, разработанных и применяющихся в разных странах. Ниже представлены наиболее известные из них, употребляющиеся в Российской Федерации. Также общеизвестной является классификация ВИЧ-инфекции ВОЗ для взрослых и подростков старше 15 лет, вышедшая в 2012 году. Данная классификация включает в себя деление ВИЧ-инфекции на 4 клинические стадии и острую ВИЧ-инфекцию,

однако в Российской Федерации она не используется. [14]

Классификация Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), 1993 г. (таблица 1.1.): [9]

Таблица 1.1. Классификация ВИЧ-инфекции CDC.

Число (%) CD4+-Т-лимфоцитов в 1 мкл	Клинические категории		
	А	В	С
1. > 500 (> 29 %)	A1	B1	C1
2. 200—499 (> 14—28 %)	A2	B2	C2
3. < 200 (< 14 %)	A3	B3	C3

Симптомы клинических категорий по классификации CDC:

Категория А: бессимптомное течение, острая ВИЧ – инфекция, ПГЛ

Категория В: бациллярный ангиоматоз, орофарингеальный или вульвовагинальный кандидоз (персистирующий, часто рецидивирующий или плохо поддающийся лечению), интраэпителиальная неоплазия шейки матки II или III, волосистая лейкоплакия слизистой оболочки ротовой полости, опоясывающий герпес (множественные рецидивы или поражения более 1 дерматома), идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, листериоз, воспалительные заболевания органов малого таза (особенно при развитии такого осложнения, как tuboовариальный абсцесс), периферическая нейропатия, конституциональные симптомы — документированная необъяснимая лихорадка $>38,5^{\circ}\text{C}$ длительностью более 1 месяца, необъяснимая диарея продолжительностью более 1 месяца.

Категория С: кандидоз бронхов, трахеи, легких или пищевода, инвазивный рак шейки матки, диссеминированный или внелегочный кокцидиодомикоз, криптоспоридиоз (кишечная инфекция продолжительностью более 1 месяца), ЦМВИ (за исключением поражений печени, селезенки или лимфатических узлов), энцефалопатия, связанная с ВИЧ, инфекция ВПГ

(хронические язвы, не заживающие более 1 месяца, бронхит, пневмонит, эзофагит), диссеминированный или внелегочный гистоплазмоз, изоспороз продолжительностью более 1 месяца, саркома Капоши, лимфома Беркитта, иммунобластная лимфома, первичная лимфома головного мозга у лиц моложе 60 лет, инфекции, вызванные *Mycobacterium avium complex* или *M. kansasii* (диссеминированные или легочные), туберкулез любой локализации, микобактериозы, вызванные другими видами микобактерий (диссеминированные или внелегочные), ПЦП, рецидивирующая пневмония, ПМЛ, рецидивирующая сальмонеллезная септицемия, токсоплазмоз мозга, кахектический синдром, обусловленный ВИЧ-инфекцией.

В настоящее время в Российской Федерации, в соответствии с приказом Минздравсоцразвития России № 166 от 17 марта 2006 года, употребляется классификация, созданная на основе клинической классификации В. И. Покровского от 1989 г.: [15]

1. Стадия инкубации
2. Стадия первичных проявлений. Варианты течения:
А — бессимптомное;
Б — острая инфекция без вторичных заболеваний;
В — острая инфекция с вторичными заболеваниями.
3. Субклиническая стадия
4. Стадия вторичных заболеваний. Варианты течения:

А — потеря массы тела менее 10 %, грибковые, вирусные, бактериальные поражения кожи и слизистых, повторные фарингиты, синуситы, опоясывающий лишай. Фазы: прогрессирование (в отсутствие АРВТ, на фоне АРВТ); ремиссия (спонтанная, после АРВТ, на фоне АРВТ);

Б — потеря массы тела более 10 %, необъяснимая диарея или лихорадка более месяца, повторные стойкие вирусные, бактериальные, грибковые, протозойные поражения внутренних органов, локализованная саркома Капоши, повторный или диссеминированный опоясывающий герпес. Фазы:

прогрессирование (в отсутствие АРВТ, на фоне АРВТ); ремиссия (спонтанная, после АРВТ, на фоне АРВТ);

В — кахексия, генерализованные вирусные, бактериальные, микобактериальные, грибковые, протозойные, паразитарные заболевания, в том числе: кандидоз пищевода, бронхов, трахеи, лёгких; пневмоцистная пневмония; злокачественные опухоли; поражения центральной нервной системы. Фазы: прогрессирование (в отсутствие АРВТ, на фоне АРВТ); ремиссия (спонтанная, после АРВТ, на фоне АРВТ).

5. Терминальная стадия

1.5. Предикторы летальности при ВИЧ-инфекции

В настоящий момент ВИЧ-инфекция является неизлечимым заболеванием, поскольку ВИЧ способен персистировать в CD4+-клетках организма человека на протяжении всей жизни и в отсутствие или при неэффективности лечения неизбежно вызывает летальный исход. В настоящее время активно изучаются не только причины летальных исходов ВИЧ-позитивных больных, но и факторы, ассоциированные с летальным исходом при ВИЧ-инфекции. К таким факторам относят связанные как непосредственно с ВИЧ-инфекцией, так и с эпидемиологическими данными, сопутствующими и оппортунистическими заболеваниями показатели. Их наличие свидетельствует о повышенном риске неблагоприятного исхода заболевания, а своевременное выявление должно помочь с большей настороженностью следить за состоянием больного и своевременно прибегать к необходимым профилактическим и лечебным мероприятиям.

Во многих работах было установлено, что уровень CD4+-клеток $\leq 200/\text{мм}^3$, является наиболее значимым и характерным независимым предиктором смерти. [23; 34] Также предикторами летальности являются неподавленная вирусная нагрузка и короткая продолжительность АРВТ ($<11,9$ мес.). [16] При этом, по данным некоторых исследований, около 15% ЛЖВ, получающих АРВТ, не достигают уровня CD4+-клеток $>200/\text{мкл}$ после 3 лет

подавления вирусной нагрузки. Факторами риска для этого состояния являются возраст, низкий первоначальный уровень CD4+-лимфоцитов, гетеросексуальный путь инфицирования у мужчин, употребление инъекционных наркотиков, начало АРВТ после 1998 года, длительное время от начала АРВТ до подавления ВН. При этом у лиц с уровнем CD4+-клеток ≤ 200 /мкл после 3 лет подавления вируса долговременная смертность значительно выше, чем у лиц, достигших числа CD4+-клеток > 200 /мкл, данная закономерность выявлена для различных групп пациентов и для всех причин смерти. [22] Лица, госпитализированные в течение шести месяцев после постановки диагноза ВИЧ-инфекции, имеют большую вероятность летального исхода во время госпитализации, что может быть связано с постановкой диагноза уже на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. ВИЧ-ассоциированная кахексия также является предиктором летальности. [16]

Выявлены прогностические факторы, влияющие на связанную с ВИЧ-инфекцией смертность больных СПИДом. По данным исследований, уровень такой смертности повышается с возрастом (для 13–24 лет в сравнении с ≥ 65 лет) и выше для женщин. [17] В исследованиях, проводившихся в США, среди темнокожего населения выявлен наивысший уровень смертности, по сравнению с выходцами из Латинской Америки, белыми и прочими. При анализе с учетом путей передачи ВИЧ наименьший уровень смертности наблюдается среди MSM и наибольший – среди ПИН. [29]

В исследованиях, проводимых в странах с низким уровнем экономического развития, обнаружено, что чаще всего оппортунистические инфекции были ассоциированы со смертью среди госпитализированных ВИЧ-инфицированных лиц. Наличие орофарингеального кандидоза является доказанным предиктором летального исхода при ВИЧ-инфекции. Показано, что пневмоцистная пневмония является независимым предиктором смерти у ВИЧ-инфицированных пациентов. В исследованиях, проведенных в Африке, было сообщено, что ПЦП является основной причиной смерти у пациентов с низким

числом CD4+-лимфоцитов, несмотря на наличие химиопрофилактики и эффективного лечения. Исследования также показали, что наличие злокачественных новообразований, чаще СПИД-ассоциированных, является независимым прогностическим фактором летального исхода. Есть данные, что бактериурия также является независимым предиктором смерти, что может быть объяснено её более частой встречаемостью у лиц с низким числом CD4+-клеток. [32] Показано, что ко-инфекция ВИЧ/ВГС и ВИЧ/ВГВ также ассоциирована с повышенным риском смерти. [21] Туберкулёз, являясь наиболее распространенным заболеванием у ВИЧ-инфицированных лиц по данным многочисленных исследований, тем не менее не является предиктором смерти. Однако, среди группы ТБ+ВИЧ-инфицированных пациентов, наличие генерализованного туберкулёза является предиктором летального исхода. [3]

1.6. Структура летальности при ВИЧ-инфекции

Структура летальности у ЛЖВ

По данным ВОЗ, в настоящее время структура летальности у ЛЖВ в разных регионах существенно различается. В то время как в развитых странах благодаря доступности диагностики и широкому распространению АРВТ наблюдается тенденция к повышению доли причин, не связанных со СПИДом, в странах с более низким уровнем экономического развития по-прежнему подавляющее большинство составляют СПИД-ассоциированные заболевания. [40] Таким образом, исследования, посвященные летальности в странах с недостаточным охватом своевременной диагностикой и терапией, целесообразно рассматривать в главе, посвященной летальности у пациентов с ВИЧ-инфекцией в стадии СПИД.

По данным исследования летальности среди ЛЖВ в регионе Кёльн/Бонн, Германия, среди 3165 пациентов, наблюдаемых в течение 7 лет, зафиксировано 182 летальных исхода (5,7%, 153 мужчин, 29 женщин). Средний возраст на момент смерти составил 47 лет (24;85). Наиболее частыми причинами смерти были вторичные заболевания (33%), в частности неходжкинские лимфомы

(16%) и оппортунистические инфекции (11%). Злокачественные новообразования, не ассоциированные со СПИДом, составили 16%, инфекции, не ассоциированные с ВИЧ — 10%, сердечно-сосудистые заболевания — 7%, самоубийства или несчастные случаи — 4%, заболевания печени — 3% смертей. В 26% случаев причина смерти осталось неизвестной. Хотя большинство пациентов (92,5%) получали АРВТ, только у 50% была подавлена вирусная нагрузка (<50 копий/мл), а 44% имели глубокий иммунодефицит ($CD4^+$ <200 клеток/мкл) при последнем посещении врача. [21]

По данным исследования причин летальных исходов у жителей Великобритании с диагнозом ВИЧ-инфекция за 10 лет, уровень смертности от всех причин среди лиц в возрасте 15–59 лет упал от 217 до 82 на 10000, со снижением во всех возрастных группах и категориях, за исключением женщин в возрасте 50–59 лет и ПИН. По сравнению с общим уровнем смертности населения (15 на 10000), уровень смертности среди лиц с диагнозом ВИЧ-инфекции остался высоким, особенно у молодых людей в возрасте 15–29 лет и ПИН (в 13 и 20 раз выше соответственно). На оппортунистические заболевания пришлось 43% всех случаев смертей в течение десятилетия, при этом их доля постепенно снизилась до 24% в последний год наблюдения. Отмечено, что 60% всех причин смертности и 81% всех смертей, обусловленных СПИДом, были связаны с поздней диагностикой. Таким образом, поздняя диагностика (число $CD4^+$ -лимфоцитов <350 клеток/мкл) является самым важным прогностическим фактором смерти от оппортунистических заболеваний. [33]

Анализируя результаты данных исследований, можно сделать вывод о том, что в развитых странах в настоящее время связанные с иммунодефицитом причины смерти ЛЖВ выявляются только в трети всех случаев смертей, чему во многом способствует высокий уровень охвата АРВТ. Обращает на себя внимание преобладание летальных исходов вследствие онкологических заболеваний над инфекционными в первом исследовании. Проблема позднего выявления и недостаточно эффективной терапии, однако, продолжает

оставаться актуальной и для европейских стран.

Структура летальности у больных с диагнозом СПИД

По данным исследования, посвященного изучению риска смерти у ЛЖВ с наличием оппортунистических заболеваний в Сан-Франциско, США, всего было выявлено 21005 пациентов с 1 и более СПИД-ассоциированным заболеванием, диагностированным в течение 31 года наблюдения. Из 20858 пациентов, наблюдение за которыми удалось продолжить от момента постановки диагноза до конца наблюдения, смерть наступила в 17099 случаях (82,0%). Были выявлены 10 наиболее часто диагностируемых оппортунистических заболеваний: ПЦП (n=8163), саркома Капоши (n=4195), ВИЧ-кахексия (n=1864), кандидоз пищевода (n=1381), МАК (n=1069), ВИЧ-энцефалопатия (n=932), внелегочный криптококкоз (n=883), хронический криптоспоридиоз (n=694), иммунобластная лимфома (n=676), ЦМВ-инфекция, за исключением ретинита (n=643). Также были описаны 5 наиболее редких оппортунистических заболеваний: инвазивный рак шейки матки (n=12), рецидивирующий *Salmonella*-сепсис (n=19), диссеминированный кокцидиоидомикоз (n=32), хронический изоспороз (n=36), диссеминированный гистоплазмоз (n=78). За период наблюдения, общая 5-летняя выживаемость после постановки диагноза первого оппортунистического заболевания существенно изменялась. Так, в эпоху до внедрения АРВТ, выживаемость составляла лишь 7% (1981–1986 гг), в эпоху моно/двойной АРВТ — 18% (1987–1996 гг), а в эпоху высокоактивной АРВТ увеличилась до 65% (после 1997 г). По результатам исследования, для лиц со впервые диагностированной оппортунистической инфекцией риск летальности повышается, если им не была назначена АРВТ или они не получали профилактику против ПЦП и МАК. Также к группам повышенного риска относятся пациенты с числом CD4+-лимфоцитов ≤ 350 клеток/мкл и ПИН. [20]

Одной из наиболее важных в настоящее время проблем ВИЧ-инфекции является сочетание ВИЧ-инфекции с туберкулёзом, являющееся особенно

актуальным в Российской Федерации. [2] Данной теме также посвящены многие работы. Так, по данным центра СПИД, в 2004 г. туберкулёз был впервые диагностирован у 382 больных ВИЧ-инфекцией, в 2006 г. — уже у 681 пациента. Выявлено неуклонное нарастание заболеваемости туберкулезом больных ВИЧ-инфекцией: на 100 тыс. больных ВИЧ-инфекцией она составила в 2004 г. — 923,6, в 2006 г. — 1341,4. Не менее чем в 50% случаев летальные исходы у больных ВИЧ-инфекцией в стадии СПИДа были обусловлены туберкулёзом. При этом выявлено увеличение смертности больных ВИЧ-инфекцией от туберкулеза, в 2004 г. составлявшее — 139,9 на 100 тыс. больных ВИЧ-инфекцией, а в 2006 г. — уже 297,4 случаев. [4]

По данным ЕЕСААС-2016, среди пациентов, имеющих ВИЧ-инфекцию, ассоциированную с туберкулёзом, преобладали мужчины (71,8%). Возрастная медиана у мужчин составила 39,1 [25;52] лет, у женщин — 42,7 [26;66] лет. Среди сопутствующих инфекций преобладали вирусные гепатиты С и В — 63,2%. Среди оппортунистических заболеваний преобладали ЦМВИ — 17,3%, кандидоз — 13,2%, ПЦП — 7,2%, токсоплазмоз — 1,8%, саркома Капоши — 0,9%. Летальность среди пациентов с туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией составила 13,2%. [7]

По данным исследования случаев летальных исходов у больных с ВИЧ-инфекцией в стадии СПИДа в г. Оренбург, Россия, в структуре умерших пациентов преобладали мужчины (76%). Средний возраст составил $34,6 \pm 0,6$ года (24;61). 70,7% были инфицированы парентеральным путем, 25,3% — половым путём, сочетанное инфицирование было выявлено у 4%. На момент смерти 3 стадия ВИЧ-инфекции была выявлена у 2%, 4А — у 2%, 4Б — у 15%, 4В — у 81%. Таким образом, 96% умерли от СПИД-ассоциированных заболеваний на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Время от момента постановки на учет в центре СПИД до смерти в среднем составило $5,9 \pm 0,6$ лет. При постановке на учет среднее количество CD4-лимфоцитов составляло $505,9 \pm 41,6$ клеток/мкл (41;1054), с уровнем $CD4 < 350$ было 39,5% пациентов. Количество

CD4-лимфоцитов на момент смерти составило от 8 до 350 клеток/мкл (в среднем $139,6 \pm 13,3$). Получали АРВТ 86% пациентов, из них у 41% лечение начато несвоевременно, 59% принимали препараты нерегулярно. У 50,6% пациентов была выявлена коинфекция ХВГ В и С. Структура причин смерти была следующей: 59% — туберкулез, 5% — туберкулез в сочетании с пневмониями (ПЦП — 4 чел., ЦМВ-пневмония — 1 чел.), 15% — гнойно-септические заболевания (бактериальные пневмонии, гнойные менингоэнцефалиты, сепсис, абсцедирующий панкреатит), 6% — криптококковая инфекция, 4% — злокачественные новообразования, по 2% — токсоплазмоз головного мозга, ЦМВ-инфекция, ПЦП, генерализованный кандидоз, ПМЛ, декомпенсированный цирроз печени в исходе ХВГ, 1% — другие причины. В ходе анализа структуры микобактериальной инфекции как причины смерти ВИЧ-инфицированных установлено, что 90% приходилось на генерализованный туберкулез, 6% — на диссеминированный туберкулез легких, 3% — на казеозную пневмонию и 1% — на внелегочный туберкулез (туберкулез кишечника). [6]

В работе, посвященной изучению генерализованного туберкулёза как ВИЧ-ассоциированного заболевания, показано, что наиболее частыми внелегочными локализациями туберкулезного процесса являются поражения органов брюшной полости (53,3%) и периферических лимфатических узлов (27,7%). У 25 пациентов (26,6%) диагностировано поражение трех и более систем. На момент развития туберкулёза АРВТ получало только 5 пациентов, продолжительность лечения была менее 6 месяцев. Среди больных с $CD4+ < 100$ клеток/мкл чаще был диагностирован туберкулезный менингоэнцефалит (17,8%) и туберкулёз с поражением более двух локализаций (33,3%), а также его сочетание с другими вторичными заболеваниями (64,4%). Среди больных с $CD4+ < 100$ клеток/мкл достоверно чаще регистрировали случаи летального исхода (40,0%), у большинства причиной смерти было сочетание генерализованного туберкулёза и других вторичных заболеваний (висцеральный

кандидоз, ЦМВ-инфекция, ПЦП). Тяжелое течение генерализованного туберкулёза было причиной летального исхода у 27,7% больных с $CD4^+ < 100$ клеток/мкл, у 50% — с $CD4^+ 100-200$ клеток/мкл и у 100% — с $CD4^+ > 200$ клеток/мкл. В целом по всей группе наблюдения летальность составила 25,5% ($n=24$). [5]

Не менее важной проблемой является ВИЧ-ассоциированное поражение ЦНС, которое склонно к тяжёлому течению и неблагоприятному прогнозу. В работе, посвященной изучению структуры поражения ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией, отражена динамика за 7 лет наблюдения. На протяжении этого периода неуклонно возрастало ежегодное число ВИЧ-инфицированных пациентов, проходивших лечение в специализированном отделении. Наиболее частой ВИЧ-ассоциированной патологией явился токсоплазмоз головного мозга, выявленный у 34,7% ($n=156$) больных. В 18 случаях (11,5%) он протекал в виде генерализованного процесса с вовлечением легких (38%), сердца (33,3%), печени (14,3%), глаз (14,3%). Уровень $CD4^+ < 50$ кл/мкл был выявлен у 78% пациентов, 50–100 кл/мкл — у 17%, 210–230 кл/мкл — у 5%. Летальность среди больных с токсоплазмозом составила 37,5%. Второй по частоте патологией ЦНС у стационарных больных с ВИЧ-инфекцией явился туберкулезный менингоэнцефалит, выявленный у 16–32% больных в разные годы. В подавляющем большинстве случаев менингоэнцефалит был проявлением генерализованного туберкулёза. Летальность при туберкулёзном менингоэнцефалите составила 54%. Ежегодная частота выявления криптококкового менингита среди поражений ЦНС при ВИЧ-инфекции составила 0,5–1,4%. ЦМВ-вентрикулоэнцефалит как проявление генерализованной ЦМВИ ежегодно выявлялся у 0,9–4% пациентов с поражением ЦНС. Среди неинфекционных поражений ЦНС ведущее место занимала лимфома головного мозга, выявленная у 2% всех пациентов с поражением ЦНС. Ежегодно в 20% случаев причина поражения ЦНС остается нерасшифрованной. [8]

Анализируя результаты данных исследований, можно сделать вывод о том, что структура вторичных заболеваний при ВИЧ-инфекции в стадии СПИДа существенно отличается в зависимости от региона и претерпевает значительные изменения с течением времени по мере развития и распространения способов профилактики и лечения. Так, в России наибольшую распространённость имеет туберкулёз. Необходимо отметить, что ввиду того, что туберкулёз развивается в том числе и у иммунокомпетентных лиц, ряд авторов не относит его к перечню вторичных ВИЧ-ассоциированных заболеваний, в результате чего возникают сложности в интерпретации статистических данных. Однако не вызывает сомнений тот факт, что течение туберкулёза на фоне ВИЧ-инфекции является крайне агрессивным и вносит значимый вклад в структуру летальных исходов.

Структура летальности у больных, получающих АРВТ

Летальность у ВИЧ-позитивных лиц, получающих АРВТ, является одной из наиболее актуальных проблем для развитых стран. В то время как наступление летального исхода при естественном течении ВИЧ-инфекции неотвратимо и ожидаемо, летальный исход на фоне лечения всегда требует детального выяснения причин.

По данным исследования, проводимого на базе СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина», у абсолютного большинства ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших АРВТ, смерть наступила в результате прогрессирования СПИД-ассоциированных состояний. Всего за 2013 год в больнице АРВТ была назначена 630 ВИЧ-инфицированным пациентам. За тот же период в больнице скончались 263 пациента с основным диагнозом ВИЧ-инфекция, в том числе 52 пациента (19,8%) умерли на фоне проводимой АРВТ. Среди умерших было 35 мужчин и 17 женщин. Медиана возраста составляла 37 лет [25;63]. Среди путей инфицирования преобладали гемоконтактный путь, связанный с употреблением инъекционных наркотиков (31 чел.), и половой путь (21 чел.). У всех больных была диагностирована 4 стадия ВИЧ-инфекции, в том числе 4В — у 51 пациента. На момент назначения АРВТ подавляющее

большинство больных (47 человек) имели глубокий иммунодефицит ($CD4+ < 200$ кл/мкл), в том числе у 30 пациентов $CD4+ < 50$ кл/мкл. Наиболее частым заболеванием, приведшим к летальному исходу, являлась микобактериальная инфекция, в том числе 19 случаев туберкулеза и 3 случая атипичного микобактериоза. На втором месте стоит группа онкогематологических заболеваний, в которой наиболее часто были диагностированы лимфомы (8 из 10 случаев). Другими причинами летального исхода стали инфекции бактериальной и бактериально-грибковой природы (7 случаев), токсоплазмоз головного мозга (5 случаев), криптококковая инфекция (3 случая), вирусные менингоэнцефалиты (4 случая). Было зафиксировано лишь 7 случаев наступления летального исхода у больных с вирусологически эффективной АРВТ ($VH < 50$ коп/мл). У 6 из них длительность АРВТ составляла 3–8 месяцев. В одном случае продолжительность терапии составляла 24 месяца и смерть наступила в результате токсической реакции IV степени на препарат невирапин при смене схемы терапии. [12]

По данным исследования, проводимого в Уганде, среди 9806 лиц, начавших АРВТ, средний возраст составил 37 лет, а средний исходный уровень $CD4+$ -клеток — $115/\text{мм}^3$ (42;184). Пациенты моложе 50 лет имели в среднем более высокий уровень $CD4+$ -клеток по сравнению с пациентами в возрасте 60 лет и старше. Самая высокая смертность наблюдалась среди пожилых людей, однако только число $CD4+$ -лимфоцитов < 100 клеток/мкл после 1 года на АРВТ и снижение числа $CD4+$ -лимфоцитов меньше исходного были связаны со статистически значимым более высоким уровнем смертности. [30]

Таким образом, в обоих приведённых выше исследованиях летальных исходов у пациентов, получающих АРВТ, основным фактором, влияющим на развитие летального исхода, является недостаточная эффективность терапии и, как следствие, низкий уровень $CD4+$ -лимфоцитов и высокий уровень VH . Причиной такой неэффективности, как правило, является несвоевременное (слишком позднее) назначение, недостаточная продолжительность терапии,

самовольное изменение или прекращение пациентом АРВТ, в частности влекущее за собой развитие резистентности вируса на фоне нерегулярного приёма. Однако следует отметить, что и эффективная АРВТ сама по себе также способна приводить к нежелательным последствиям, вплоть до летального исхода, в частности в результате развития синдрома восстановления иммунитета или синдрома иммунной реконструкции.

Синдром иммунной реконструкции является тяжёлым осложнением у пациентов, начинающих АРВТ. Чаще он встречается у пациентов с имевшим место ЦМВ-ретинитом, криптококковым менингитом и туберкулезом, а также у пациентов, которые начинают АРВТ при низком уровне CD4+-клеток. В условиях ограниченных ресурсов, особенно характерных для развивающихся стран, он может остаться незамеченным и способствовать высокой смертности в ранние сроки от начала терапии. Ввиду объективных сложностей диагностики и интерпретации, данные исследований о распространённости СИР противоречивы. Так в одном исследовании было обнаружено, что 21% всех случаев смерти на АРВТ был связан с СИР. В противоположность этому, в исследовании, проведённом в Уганде, сообщается, что только 4 (5,8%) из 69 случаев смерти в связи с ВИЧ в течение первого года АРВТ были обусловлены СИР. Данные о летальности также различаются в зависимости от предрасполагающей нозологической формы, в диапазоне от 3% у больных с туберкулез-ассоциированной СИР до более чем 20% у больных с криптококковым менингитом. [26] Так или иначе, ввиду возможности тяжёлых последствий, необходимо соблюдать осторожность при назначении АРВТ на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.

Структура летальности в Российской Федерации

По данным ФЦ СПИД, ведущими оппортунистическими инфекциями у больных ВИЧ-инфекцией в стадии СПИДа в России являются туберкулез (60% случаев, причина смерти 50% больных), ЦМВИ (13–15%, причина смерти 10–15% больных), токсоплазмоз головного мозга (5–7%, причина смерти 16–17%

больных), ПЦП (7–9%, причина смерти 16–17% больных), кандидозный эзофагит и висцеральный кандидоз (25–30%, причина смерти 10–13%). [13]

В исследование, проводимое на базе СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина», были включены 439 ВИЧ-инфицированных, умерших в больнице в 2008–2010 гг. Среди них 306 больных относились к группе умерших от осложнений ВИЧ-инфекции и СПИДа, у 133 ВИЧ-инфекция фигурировала в качестве сопутствующего заболевания, а смерть была вызвана другими причинами. В группе больных, умерших от ВИЧ-ассоциированных заболеваний и не получавших АРВТ, в большинстве случаев причиной смерти был генерализованный туберкулёз (65,7%). Реже встречались ПЦП (7,5%), криптококкоз (4,2%), токсоплазмоз головного мозга (4,2%), генерализованный кандидоз (5,2%), лимфома головного мозга и лимфома Беркитта (5,2%), ЦМВИ (2,6%), лимфогранулематоз (2,6%), генерализованная герпетическая инфекция с поражением ЦНС (2%), саркома Капоши (0,8%). Наиболее частыми причинами смерти в группе больных, у которых ВИЧ-инфекция фигурировала в качестве сопутствующего заболевания, были хронический вирусный гепатит в цирротической стадии (42,9%) и септический тромбоэндокардит (27,1%), которые наблюдались преимущественно у социально дезадаптированных пациентов — злоупотребляющих алкоголем или ПИН. 21–29% больных в разные годы умерли на 1–3 сутки с момента поступления, что было связано с их крайне тяжёлым состоянием. [10]

По данным анализа структуры летальности в течение 13 лет в г. Москва, как и в других регионах страны, наблюдался ежегодный рост числа погибших ВИЧ-инфицированных больных. В структуре вторичных заболеваний, приведших к летальному исходу, ведущую роль играл туберкулез (34,5%), в подавляющем большинстве случаев имевший генерализованный характер. Менее распространёнными причинами смерти были ЦМВИ (15,8%), бактериальные пневмонии, в т.ч. смешанной этиологии (14%), токсоплазмоз, в частности с полиорганым поражением (8,2%), саркома Капоши (7,4%),

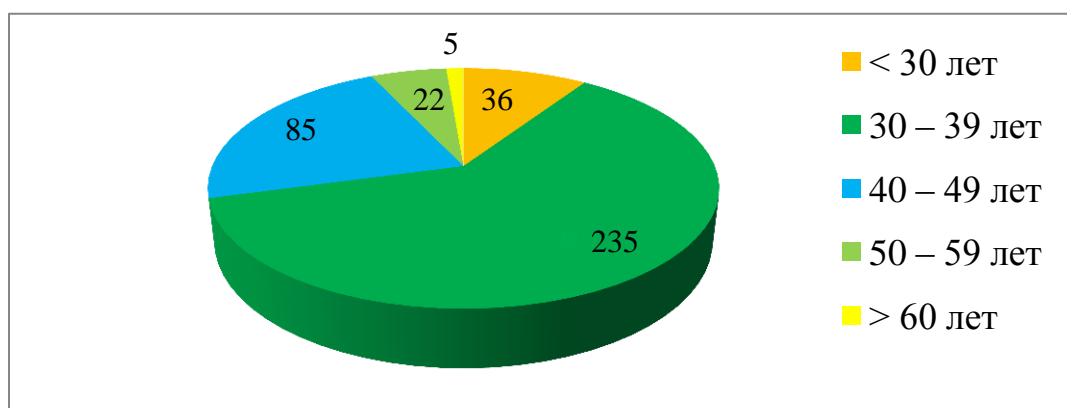
онкогематологические заболевания, среди которых преобладали лимфомы (6,9%), ВИЧ-энцефалиты и энцефалиты неуточненной этиологии (4,6%), бактериальные менингиты (1,6%), криптококкоз (1,1%), ПЦП, в части наблюдений в сочетании с ЦМВ-поражением легких (1,1%), генерализованный кандидоз (0,7%), ПМЛ (0,6%), герпетический менингоэнцефалит (0,4%). В единичных случаях был диагностирован криптоспоририоз и генерализованный микоплазмоз. Характерной чертой для больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции явилось частое наличие нескольких тяжелых патологий одновременно. [11]

Исходя из результатов данных исследований, можно сказать о том, что в настоящее время туберкулёз является основной причиной летальных исходов у ВИЧ-инфицированных лиц в России. Частота выявления всех прочих оппортунистических и сопутствующих заболеваний разнится от региона к региону и от года к году. Не смотря на то, что Москва и Санкт-Петербург являются наиболее крупными городами России с наиболее развитой и хорошо финансируемой системой здравоохранения, проблема растущей смертности, связанной с ВИЧ-инфекцией, а также проблема поздней диагностики и низкого охвата терапией, являются для них крайне актуальными.

Глава 2. Материалы и методы исследования

При проведении сплошного исследования был выполнен ретроспективный анализ историй болезни ВИЧ-инфицированных пациентов, умерших в СПб ГБУЗ «КИБ им. С.П. Боткина» с 1 января по 31 декабря 2015 года. Всего было проанализировано 383 случая летальных исходов. В исследование были включены пациенты, имевшие в заключительном диагнозе в качестве основного заболевания ВИЧ-инфекцию. Лиц мужского пола среди пациентов было 257 (67%). Средний возраст умерших составил 37 ± 7 лет (23;68). На момент смерти 36 (9,4%) пациентов были моложе 30 лет, 235 (61,4%) были в возрасте от 30 до 39 лет, 85 (22,2%) — от 40 до 49, 22 (5,7%) — от 50 до 59 и 5 (1,3%) — старше 60 лет. Как видно из рисунка 2.1., подавляющее большинство пациентов были взрослого, трудоспособного возраста (83,6% — от 30 до 49 лет).

Рисунок 2.1. Распределение пациентов по возрасту.



Для решения поставленных задач были проанализированы:

1. Паспортные данные

- пол
- возраст
- гражданство

2. Анамнестические данные

- трудоустройство
- пребывание в МЛС

- отношение к группе лиц БОМЖ
- наличие химических аддикций, отношение к ПИН
- предполагаемый или установленный путь инфицирования ВИЧ
- длительность заболевания (с момента выявления ВИЧ-инфекции)
- наличие сопутствующих заболеваний
- наличие АРВТ в настоящий момент и в прошлом
- продолжительность и схемы АРВТ

3. Клинические данные

- клинические диагнозы
- число проведённых в стационаре койко-дней

4. Лабораторные показатели

- результаты иммунограммы
- результаты ПЦР на РНК ВИЧ в крови (вирусная нагрузка)
- результаты анализов на оппортунистические и сопутствующие инфекции (серологические исследования, ПЦР, микроскопия, посевы)

5. Патоморфологические данные

- результаты макроскопических исследований
- результаты гистологических исследований
- результаты посмертной лабораторной диагностики
- патологоанатомические заключения о причине смерти
- патологоанатомические заключения о совпадении диагноза с клиническим

Посев на микобактерии и определение чувствительности к противотуберкулёзным препаратам проводились в СПб ГБУЗ "Городской противотуберкулёзный диспансер" по стандартным методикам. Серологические исследования на сифилис проводились в СПб ГБУЗ "Городской кожно-венерологический диспансер" по стандартным методикам. Все остальные исследования проводились на базе СПб ГБУЗ «КИБ им. С.П. Боткина» по

стандартным методикам.

Для статистической обработки данных были использованы программы Microsoft Office Excel 2010, SPSS Statistics. Для оценки данных использовалось нахождение среднего арифметического значения, стандартной ошибки среднего арифметического, медианы [Q_{25} ; Q_{75}]. Для сравнения средних был применен критерий Манна-Уитни. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Глава 3. Результаты исследования

3.1. Анализ общей информации

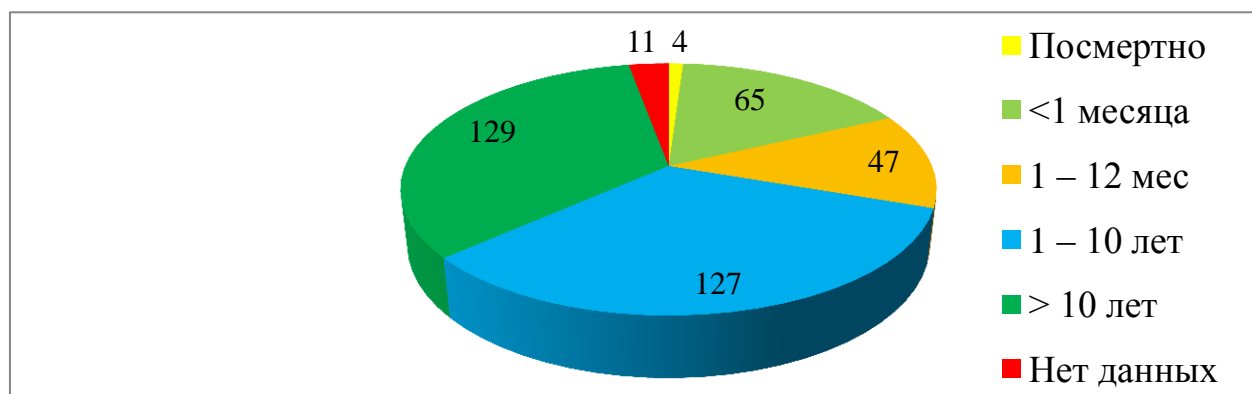
Всего было проанализировано 383 случая летальных исходов пациентов с основным диагнозом ВИЧ-инфекция. Граждан Российской Федерации среди них оказалось 368 (96%). Работающего населения среди пациентов было 66 человек (17%), лиц, не работающих по объективным причинам (пенсионный возраст, инвалидность) — 13 (3%), в то время как 304 человека (80%) относились к неработающим лицам трудоспособного возраста.

При группировке пациентов по полу и возрасту было выявлено, что мужчины преобладают во всех возрастных группах, за исключением группы старше 60 лет (таблица 3.1.). Из всей когорты пациентов, 56,1% (215 человек) пришлось на мужчин в возрасте от 30 до 49 лет. Средний возраст пациентов не отличался в зависимости от пола и был равен среднему возрасту по всей выборке ($p > 0,5$).

Таблица 3.1. Группировка по полу и возрасту.

Возраст	Мужчины	Женщины	Всего
20–29	23	13	36
30–39	158	77	235
40–49	57	28	85
50–59	18	4	22
60–69	1	4	5
Всего	257	126	383

Медиана продолжительности жизни от момента постановки диагноза ВИЧ-инфекция составила 6 лет [0,4;11,6]. У 65 (17%) пациентов диагноз был поставлен менее чем за 1 месяц до летального исхода, у 47 (12,3%) — в течение последнего года жизни, у 127 (33,2%) — более чем за год и у 129 (33,7%) более 10 лет назад. Ещё у 4 (1%) пациентов ВИЧ-инфекция была выявлена посмертно, а у 11 (2,9%) отсутствовали анамнестические данные (рисунок 3.1.). Максимальная продолжительность жизни составила 24 года.

Рисунок 3.1. Продолжительность жизни после постановки диагноза.

Как видно из рисунка 3.1., у 116 (30,3%) пациентов диагноз ВИЧ-инфекция был впервые поставлен в течение последнего года жизни, что говорит о поздней диагностике. У 129 (33,7%) пациентов диагноз был поставлен более 10 лет назад, однако только 3 из них получали эффективную АРВТ и на момент госпитализации имели неопределяемую вирусную нагрузку. Среди пациентов, знавших о своём диагнозе более 1 года (127, 33,2%), также только 3 получали эффективную АРВТ и имели неопределяемую вирусную нагрузку на момент поступления, что говорит о крайне низком охвате терапией данной выборки.

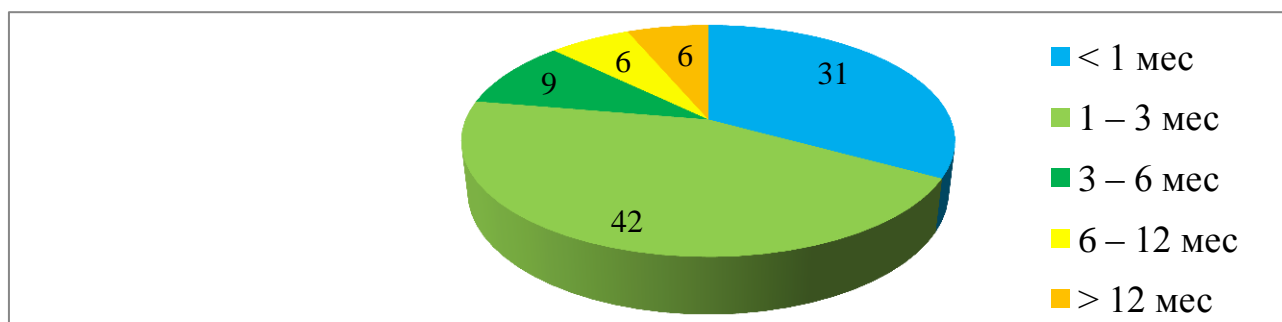
При группировке пациентов по полу и продолжительности жизни достоверных различий между группами выявлено не было ($p > 0,5$). Медиана продолжительности жизни после постановки диагноза у пациентов мужского пола составила 6,3 года [0,5;12], у пациентов женского пола — 5,1 лет [0,3;11].

Инъекционный путь инфицирования был установлен у 232 (60,5%) пациентов, половой путь — у 30 (8%), у 121 (31,5%) путь не был достоверно установлен. Химические аддикции имели 275 (71,8%) умерших, при этом 233 (60,8%) в тот или иной период жизни относились к потребителям инъекционных наркотиков. Среди всех пациентов, имеющих в анамнезе указания на химические аддикции, 225 (81,8%) отмечали употребление опиоидных наркотических веществ, 114 (41,5%) злоупотребляли алкоголем, 9 (3,3%) употребляли амфетамины, 3 (1,1%) — барбитураты. По имеющимся анамнестическим данным, 118 (30,8%) пациентов когда-либо находились в

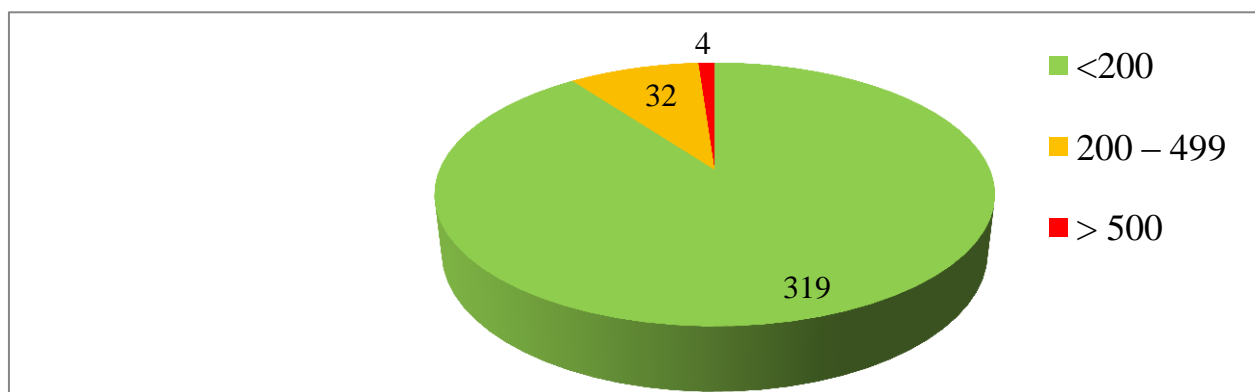
местах лишения свободы, 20 (5,2%) на момент поступления относились к лицам без определенного места жительства.

Медиана длительности последней госпитализации составила 12 койко-дней [6;32], максимальная длительность — 345 дней. При этом 28 (7,3%) пациентов погибли, проведя в стационаре менее суток, 93 (24,3%) — в течение первой недели пребывания в стационаре, 163 (42,6%) — в течение первого месяца, 75 (19,6%) провели в стационаре от 1 до 3 месяцев, 18 (4,7%) — от 3 до 6 месяцев, а 6 (1,6%) — более полугода. На момент смерти 94 (24,5%) пациента получали АРВТ, а ещё 54 (14,1%) получали терапию в прошлом, но прервали ввиду низкой приверженности. Медиана продолжительности терапии у пациентов, получавших АРВТ, составила 1,5 месяца [0,5;3]. При этом продолжительность терапии у 31 (33%) из них составляла менее 1 месяца, у 42 (44,7%) — от 1 до 3 месяцев, у 9 (9,6%) — до 6 месяцев, у 6 (6,4%) — более полугода и у 6 (6,4%) — более 12 месяцев (рисунок 3.2.).

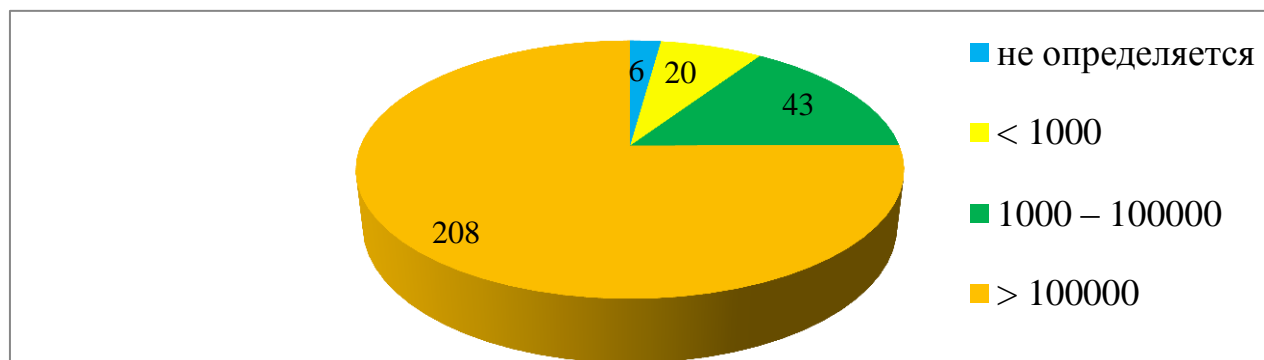
Рисунок 3.2. Продолжительность АРВТ.



На момент поступления 358 (93,5%) пациентов имели 4В стадию ВИЧ-инфекции, 18 (4,7%) — 5 стадию, 4 (1%) — 4А, 2 (0,5%) — 4Б и 1 (0,3%) — 2В стадию согласно принятой в России клинической классификации. По классификации CDC среди 355 (92,7%) пациентов с выполненным иммунологическим исследованием у 319 (89,9%) была выявлена стадия С3 (глубокий иммунодефицит), у 32 (9%) — стадия С2 (из них у 9 — умеренный иммунодефицит, у 23 — выраженный иммунодефицит) и у 4 (1,1%) стадия С1 (рисунок 3.3.). Медиана количества CD4+-Т-лимфоцитов составила 33 клетки/мкл [10;97] и 6,67% [3;14].

Рисунок 3.3. Распределение по уровню CD4+ (клеток/мкл)

Медиана уровня вирусной нагрузки у 277 (72,3%) обследованных пациентов составила 456004 копий/мл [102609;1398193]. При этом у 6 (2,2%) обследованных пациентов вирусная нагрузка на момент поступления была неопределяемой, у 20 (7,2%) — низкой (<1000 копий/мл), у 43 (15,5%) — средней (1000 – 100000 копий/мл), у 208 (75,1%) — высокой (>100000 копий/мл) (рисунок 3.4.).

Рисунок 3.4. Уровень вирусной нагрузки (копий/мл).

Среди 377 (98,4%) пациентов, которым выполнялось патологоанатомическое исследование, совпадение диагнозов было установлено в 350 (92,8%) случаях.

3.2. Анализ структуры заболеваний

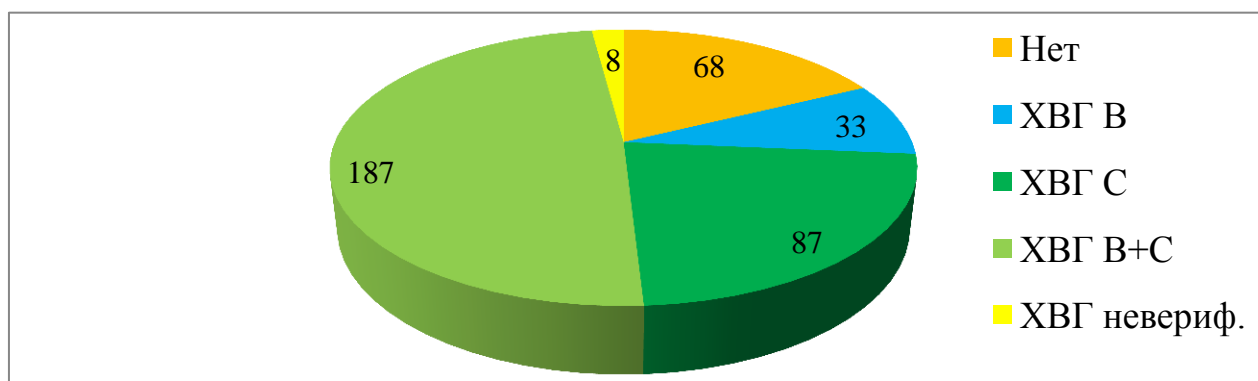
При анализе структуры заболеваний у пациентов с основным диагнозом ВИЧ-инфекция, сочетание нескольких оппортунистических и сопутствующих патологий было выявлено в 383 (100%) случаях.

У 300 (78,3%) пациентов были выявлены отклонения от нормальной массы тела, в частности у 153 (39,9%) — кахексия, у 91 (23,8%) — снижение

массы тела более 10%, у 51 (13,3%) — снижение массы тела менее 10% и у 5 (1,3%) — ожирение.

У 315 (82,2%) пациентов было выявлено сочетание ВИЧ-инфекции с хроническими вирусными гепатитами. При этом у 187 (59%) из них имела место коинфекция ВГВ и ВГС, у 87 (27,9%) выявлялся только ВГС, у 33 (10,8%) только ВГВ и у 8 (2,5%) имелся неverified вирусный гепатит (рисунок 3.5.). У 66 (21%) пациентов с хроническим вирусным гепатитом была выявлена цирротическая стадия.

Рисунок 3.5. Сочетание с хроническими вирусными гепатитами.

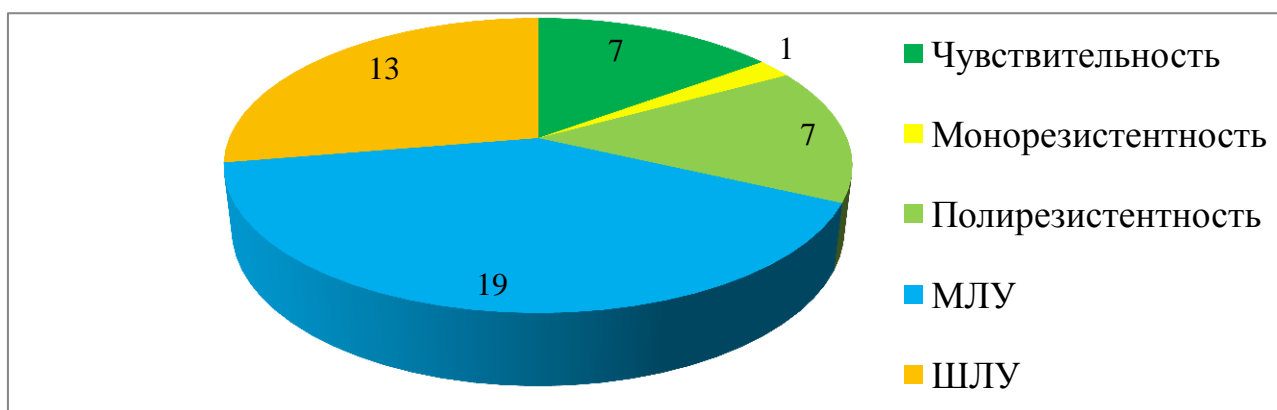


Туберкулёз был выявлен у 176 (46%) пациентов. У 149 (84,7%) из них был диагностирован генерализованный туберкулёз, у 16 (9%) — туберкулёз лёгких, у 6 (3,4%) — изолированный туберкулёзный менингит и у 5 (2,8%) — туберкулёз лимфатических узлов. Число подтверждённых лабораторными исследованиями бацилловыделителей составило 89 человек (50,5% от всех пациентов с туберкулёзом). У 47 (26,7%) пациентов было проведено микробиологическое исследование с определением чувствительности микобактерий к противотуберкулёзным препаратам. По данным исследования, в 1 (2,1%) случае была выявлена монорезистентность, в 7 (14,9%) — полирезистентность, в 19 (40,4%) — множественная лекарственная устойчивость, в 13 (27,7%) — широкая лекарственная устойчивость и только в 7 (14,9%) случаях сохранялась чувствительность ко всем препаратам (рисунок 3.6.). Атипичный микобактериоз был выявлен у 12 (3,1%) пациентов.

Таким образом, как видно из рисунка 3.6., у 68,1% среди тех, кому

выполнялось исследование, были выявлены МЛУ и ШЛУ туберкулёзные микобактерии. Это вероятнее всего объясняется низкой приверженностью данной группы пациентов к терапии, в том числе и противотуберкулёзной, что ведёт к частому прерыванию и смене схем терапии, провоцирует развитие штаммов с лекарственной устойчивостью и представляет эпидемиологическую опасность, в том числе и для иммунокомпетентных лиц.

Рисунок 3.6. Чувствительность МБТ к противотуберкулёжным препаратам.



У 188 (49%) пациентов была диагностирована бактериальная пневмония, являвшаяся ведущей патологией или осложнившая другую. У 60 (15,7%) умерших была диагностирована пневмоцистная пневмония. У 4 (1%) пациентов была выявлена микотическая этиология пневмонии, у 5 (1,3%) — вирусная, в том числе у 2 обусловленная вирусом гриппа А. У 1 пациента был диагностирован генерализованный аспергиллёз. Также у 8 (2,1%) пациентов был выявлен острый трахеобронхит, у 6 (1,6%) — острый синусит, у 4 (1%) — острый отит, у 1 — острый ринит и у 1 — аденовирусный кератоконъюнктивит.

Манифестная ЦМВ-инфекция по клинико-лабораторным данным была диагностирована у 62 (16,2%) пациентов. По результатам патологоанатомического исследования и лабораторным данным в 14 (22,6%) случаях был выявлен ЦМВ-менингоэнцефалит, в 8 (12,9%) — ЦМВ-поражение лёгких, в 4 (6,5%) — ЦМВ-хориоретинит и в 3 (4,8%) — ЦМВ-эпинефрит. Манифестная ВЭБ-инфекция по клинико-лабораторным данным была выявлена

у 80 (20,9%) пациентов. У 35 (43,8%) из них был диагностирован ВЭБ-менингоэнцефалит. У 2 пациентов была выявлена волосатая лейкоплакия языка. У 9 (2,3%) пациентов было выявлено обострение ВПГ-инфекции, в том числе у 4 (1%) — оральный герпес и у 1 — ВПГ-менингоэнцефалит. Опоясывающий герпес был диагностирован у 4 (1%) пациентов.

Токсоплазмоз головного мозга был диагностирован у 56 (14,6%) пациентов, у 1 кроме того было выявлено поражение лёгких, обусловленное токсоплазмой. У 20 (5,2%) пациентов была выявлена типичная клиникo-морфологическая картина прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии. ВИЧ-энцефалит был диагностирован у 40 (10,4%) пациентов, у 8 (2,1%) был поставлен диагноз ВИЧ-энцефалопатия. Неверифицированный вирусный менингоэнцефалит был диагностирован у 14 (3,7%) умерших, менингоэнцефалит неизвестной этиологии — у 3. У 11 (2,9%) пациентов был выявлен гнойный менингит, у 1 — менингоэнцефалит, вызванный *E. coli*.

У 28 (7,3%) пациентов была выявлена криптококковая инфекция, в 16 (57,1%) случаях представленная генерализованным криптококкозом с поражением лёгких, лимфатических узлов, головного мозга и его оболочек. В 11 (39,3%) случаях выявлялся изолированный криптококковый менингоэнцефалит и в 1 (3,6%) — криптококкома лёгкого.

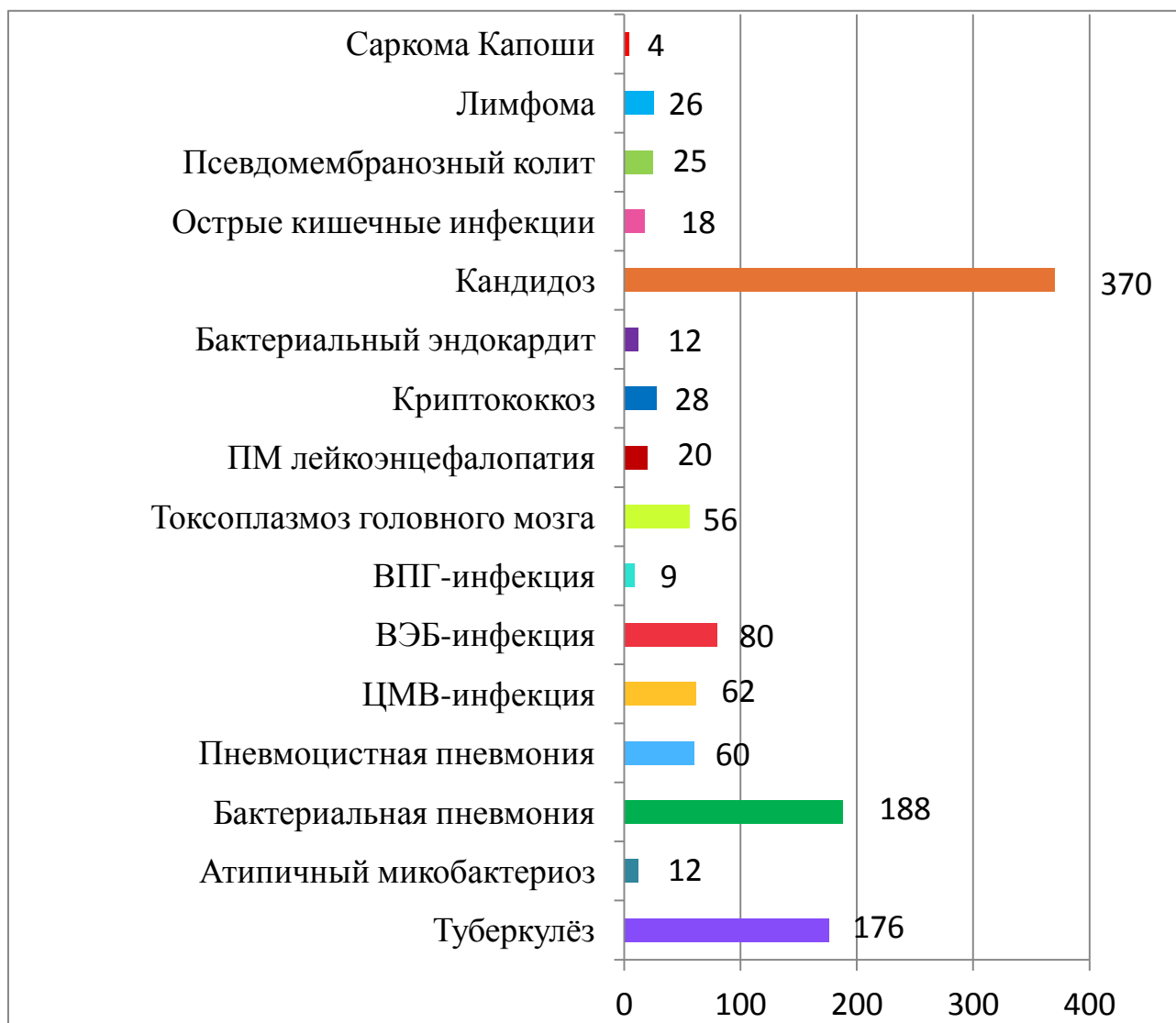
У 23 (6%) умерших были выявлены инфекционные поражения сердца, в 12 (52,2%) случаях представленные бактериальным эндокардитом, в 8 (34,8%) — острым миокардитом и в 3 (13%) — гнойным перикардитом. Сепсис был диагностирован у 62 (16,2%) пациентов.

Орофарингеальный кандидоз был выявлен у 370 (96,6%) пациентов (рисунок 3.7.). У 213 (55,6%) кроме того наблюдался кандидоз пищевода, у 49 (12,8%) — кандидозный колит, у 4 (1%) — кандидозный цистит и у 2 — кандидозный менингит.

У 18 (4,6%) пациентов были диагностированы острые кишечные

инфекции, в том числе у 3 — кампилобактериоз, у 3 — ротавирусная инфекция, у 1 — астровирусная инфекция, у 6 (1,6%) пациентов был выявлен сальмонеллёз (в 3 случаях — генерализованный), и у 8 (2,1%) этиология осталась неуточненной. У 3 пациентов был выявлен бессимптомный криптоспоридиоз, у 1 — дифиллоботриоз и энтеробиоз. Псевдомембранозный колит был выявлен у 25 (6,5%) умерших.

Рисунок 3.7. Структура вторичных заболеваний.



В структуре онкологических заболеваний, выявленных у 31 (8,1%) пациента, ведущее место заняли лимфомы, диагностированные в 26 (83,9%) случаях, в частности 23 (74,2%) случая пришлось на генерализованные неходжкинские лимфомы, 2 — на лимфому головного мозга и 1 — на лимфому

средостения. Кроме того, в 4 (12,9%) случаях была выявлена генерализованная саркома Капоши и по 1 случаю пришлось на плоскоклеточный рак бронха и аденокарциному эндометрия.

Анемия была выявлена у 149 (38,9%) пациентов, тромбоцитопения — у 67 (17,5%), геморрагический синдром — у 42 (11%), тромбоэмболия ветвей лёгочной артерии — у 20 (5,2%), микроангиотромбоз — у 2.

Сопутствующие поражения сердечнососудистой системы были представлены кардиомиопатиями, выявленными у 48 (12,5%) умерших, ишемической болезнью сердца — у 20 (5,2%), гипертонической болезнью — у 16 (4,2%), атеросклерозом магистральных артерий — у 27 (7%), лёгочной гипертензией — у 2 человек.

Сопутствующая патология со стороны органов пищеварительной системы была представлена хроническим гастритом — у 12 пациентов (3,1%), язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки — у 10 (2,6%), хроническим панкреатитом — у 133 (34,7%), гнойным панкреатитом — у 4 (1%), хроническим холециститом — у 40 (10,4%), желчнокаменной болезнью — у 14 (3,7%), токсическим гепатитом — у 13 (3,4%), стеатозом печени — у 7 (1,8%), неспецифическим язвенным колитом — у 1.

Со стороны органов мочевыделительной системы были выявлены такие сопутствующие патологии, как хронический нефрит — у 61 (15,9%) пациента, гнойный нефрит — у 4 (1%), мочекаменная болезнь — у 6 (1,6%), хронический цистит — у 2, диффузная гиперплазия предстательной железы — у 1.

Со стороны органов дыхательной системы сопутствующей патологией явились хронический бронхит — у 2 пациентов и бронхиальная астма — у 1.

Кроме того, были диагностированы такие сопутствующие заболевания, как сахарный диабет — у 5 пациентов (1,3%), в том числе 1 тип — у 1, 2 тип — у 4, псориаз — у 4 (1%), остеоартроз — у 2, витилиго — у 1. Пролежни были обнаружены у 17 (4,4%) умерших, трофические язвы — у 6 (1,6%), хронический остеомиелит — у 1, гнойный гонит — у 1, хронический

парапроктит — у 1. Онихомикоз был выявлен у 8 (2,1%) пациентов, педикулёз при поступлении — у 7 (1,8%), себорейный дерматит — у 5 (1,3%), чесотка — у 1. Трихомонадный кольповагинит был диагностирован у 4 (1%) пациентов. Сифилис был выявлен у 6 (1,6%) умерших.

Те или иные неврологические нарушения наблюдались у 187 (48,8%) пациентов, в том числе энцефалопатия — у 116 (30,3%), полинейропатия — у 35 (9,1%), гемипарез — у 22 (5,7%), афазия — у 12 (3,1%), тетрапарез — у 3. У 2 пациентов был поставлен диагноз эпилепсия и у 2 — шизофрения.

3.3. Анализ причин летальных исходов

Ввиду того, что у каждого пациента имело место сочетание нескольких патологий, как осложнявших ВИЧ-инфекцию, так и сопутствующих ей, анализ причин смерти пациентов проводился с учётом клинических, лабораторных и морфологических данных о вкладе определённой патологии в развитие летального исхода в каждом конкретном случае (рисунок 3.8.).

Ведущее место в структуре летальности заняли микобактериальные инфекции, ставшие самостоятельными причинами смерти в 145 (37,9%) случаях, 135 (35,2%) из которых пришлось на туберкулёз. У 128 (33,4%) пациентов причиной смерти стал генерализованный туберкулёз, у 4 (1%) — туберкулёз лёгких и у 3 — изолированный туберкулёзный менингоэнцефалит. Среди пациентов с генерализованным туберкулёзом у 106 (27,7%) летальный исход был обусловлен общей интоксикацией, у 14 (3,6%) — туберкулёзным менингоэнцефалитом, у 7 (1,8%) — осложнениями абдоминального туберкулёза и у 1 — туберкулёзным перикардитом. Кроме того, у 14 (3,7%) пациентов летальный исход был вызван сочетанием туберкулёза с другими патологиями, из них у 10 (2,6%) был выявлен генерализованный туберкулёз, у 3 — туберкулёз лёгких, у 1 — туберкулёзный менингоэнцефалит. Генерализованный атипичный микобактериоз стал причиной смерти в 9 (2,3%) случаях и в 1 случае причиной стало сочетание генерализованного туберкулёза и генерализованного атипичного микобактериоза.

Рисунок 3.8. Причины летальных исходов ВИЧ-инфицированных.



Распространенными причинами также оказались пневмонии различной этиологии, явившиеся самостоятельными причинами смерти в 80 (20,9%) случаях. Из 61 (15,9%) случая моноэтиологичных пневмоний, 33 (8,6%) пришлось на пневмоцистную пневмонию и 28 (7,3%) — на бактериальную пневмонию. Остальные 19 (5%) случаев были обусловлены микст-пневмониями, из которых 6 (1,6%) пришлось на пневмоцистно-бактериальную

пневмонию, 4 (1%) — на пневмоцистно-вирусную, 4 (1%) — на пневмоцистно-бактериально-вирусную, 1 — на бактериально-вирусную, 2 — на бактериально-грибковую, 1 — на грибково-вирусную, 1 — на пневмоцистно-бактериально-грибковую. Кроме того, в 24 (6,3%) случаях причиной смерти явились пневмонии в сочетании с другими патологиями, в частности в 16 (4,2%) случаях — бактериальная, в 4 (1%) — пневмоцистная, в 2 — пневмоцистно-вирусная, в 1 — пневмоцистно-бактериальная, в 1 — токсоплазменно-вирусная.

Среди самостоятельных причин смерти также большую группу составляют энцефалиты и менингоэнцефалиты различной этиологии, являющиеся причиной 63 (16,4%) летальных исходов. Среди моноэтиологических поражений головного мозга, ведущую роль занял токсоплазменный энцефалит, вызвавший 28 (7,3%) смертей. Вирусные менингоэнцефалиты вызвали летальный исход у 24 (6,3%) пациентов, в том числе ПМЛ — у 9 (2,3%), ЦМВ-менингоэнцефалит — у 1, ВЭБ-менингоэнцефалит — у 1, микст-вирусные менингоэнцефалиты — у 4 (1%) (ПМЛ+ЦМВ — 1, ПМЛ+ВЭБ — 2, ЦМВ+ВЭБ — 1), неverified вирусные менингоэнцефалиты — у 9 (2,3%). Сочетание токсоплазмоза головного мозга с вирусным поражением вызвало 9 (2,3%) смертей, в том числе 4 (1%) — сочетание с ВЭБ-менингоэнцефалитом, 2 — с ВЭБ и ЦМВ-менингоэнцефалитом, 1 — с ВЭБ и ПМЛ, 2 — с ПМЛ. Менингоэнцефалиты неустановленной этиологии стали причиной 2 летальных исходов. Кроме того, в 12 (3,1%) случаях причиной смерти были менингоэнцефалиты в сочетании с другими патологиями, в частности токсоплазмоз — в 6 случаях (4 из них — сочетание с пневмонией), ПМЛ — в 1, ЦМВ-менингоэнцефалит — в 1, неverified вирусный энцефалит — в 1. Гнойный менингит в сочетании с пневмонией был причиной 3 летальных исходов.

Злокачественные новообразования стали самостоятельной причиной летального исхода у 24 (6,3%) пациентов. У 18 (4,7%) из них причиной смерти стали генерализованные неходжкинские лимфомы, у 2 — лимфома головного

мозга, у 1 — генерализованная саркома Капоши, у 1 — сочетание генерализованной неходжкинской лимфомы и генерализованной саркомы Капоши, у 1 — плоскоклеточный рак бронха и у 1 — аденокарцинома эндометрия. Кроме того, у 3 человек причиной смерти стали генерализованные неходжкинские лимфомы, осложненной другой патологией.

Криптококковая инфекция стала самостоятельной причиной летального исхода у 17 (4,4%) пациентов. У 11 (2,9%) из них криптококкоз имел генерализованный характер, у 6 (1,6%) выявлялся изолированный криптококковый менингоэнцефалит. У 5 (1,3%) пациентов криптококкоз был причиной летального исхода в сочетании с другими патологиями, у 2 из них был выявлен генерализованный криптококкоз, у 2 — криптококковый менингоэнцефалит и у 1 — криптококкоз лёгких.

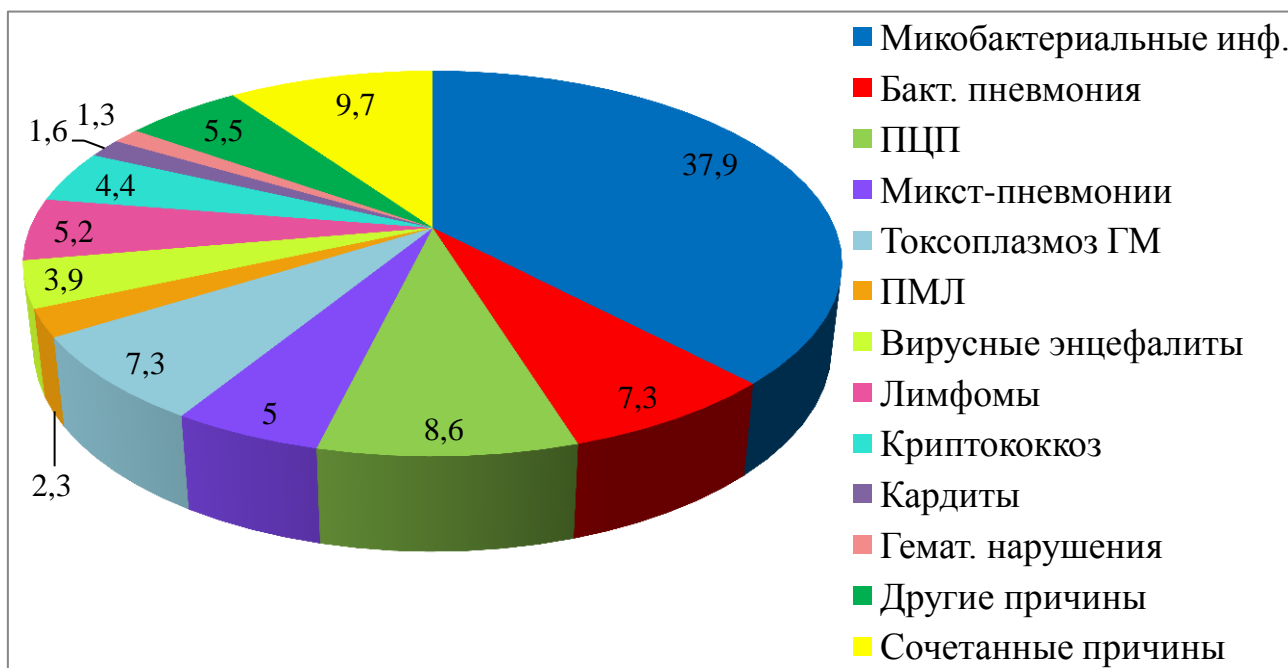
Инфекционное поражение сердца привело к смерти 6 (1,6%) пациентов, у 4 (1%) из них причиной стал бактериальный тромбоэндокардит трикуспидального (3 случая) и аортального (1 случай) клапана, у 2 — острый миокардит. Причиной летального исхода в сочетании с другой патологией стал острый миокардит — у 1 пациента и бактериальный тромбоэндокардит аортального клапана — у 1 пациента. Другие неспецифические инфекционные патологии привели к смертельному исходу у 4 (1%) человек, из них у 2 причиной стал сепсис с формированием септических очагов отсева в лёгких, почках, головном мозге, у 1 — апостематозный нефрит, у 1 — острый панкреатит с панкреонекрозом. У 1 пациента апостематозный нефрит стал причиной смерти в сочетании с другой патологией.

У 1 пациента самостоятельной причиной смерти стал кандидозный колит, у 1 — сочетание кандидозного и псевдомембранозного колита. В сочетании с другой патологией псевдомембранозный колит стал причиной смерти у 7 (1,8%) пациентов, кандидозный и псевдомембранозный колит — у 2, кандидозный эзофагит — у 1.

Патология кроветворной системы и коагуляции невыясненной этиологии

привела к 5 (1,3%) летальным исходам, в частности анемия на фоне панцитопении — к 1, геморрагический синдром — к 2, тромбоэмболия ветвей лёгочной артерии — к 1, микроангиотромбоз — к 1.

Рисунок 3.9. Основные причины смерти ВИЧ-инфицированных (%).



Всего по результатам анализа 37 (9,7%) смертельных исходов были обусловлены сочетанием нескольких причин (рисунок 3.9.). В 4 (1%) случаях в качестве заболевания, конкурирующего с основным диагнозом ВИЧ-инфекция, выступали хронические вирусные гепатиты В + С, в том числе 1 случай был обусловлен развитием флегмоны толстой кишки на фоне хронического гепатита. Также среди заболеваний, приведших к смерти в сочетании с другими причинами, в 1 случае был выявлен генерализованный сальмонеллёз.

3.4. Анализ нестандартных случаев

Из приведённых выше результатов видно, что подавляющее большинство умерших пациентов на момент госпитализации имели 4–5 стадию ВИЧ-инфекции по принятой в РФ клинической классификации, С3 стадию по классификации CDC, отсутствие или недостаточную продолжительность АРВТ, высокую вирусную нагрузку. Летальный исход пациентов, относящихся к данной группе, представляется достаточно закономерным. Напротив, летальный

исход у небольшого числа пациентов, представляющих исключение, является неожиданным и требует более подробного изучения.

В исследуемой группе был только 1 пациент, поступивший на стадии острой инфекции с вторичными заболеваниями (2В). Данный пациент умер до наступления сероконверсии, имел сомнительный результат всех серологических тестов, диагноз поставлен по ПЦР. У пациента была стадия С2 по классификации CDC (470 кл/мкл), высокая вирусная нагрузка, АРВТ отсутствовала. Непосредственной причиной смерти явился туберкулёз лёгких.

Стадия С1 по классификации CDC была диагностирована у 4 пациентов (таблица 3.2.). Как видно из таблицы, у большинства пациентов с сохранным иммунным статусом отсутствовала АРВТ, а вирусная нагрузка была высокой. Причиной смерти в 2 случаях выступал генерализованный туберкулёз, в 1 — генерализованная неходжкинская лимфома и в 1 — септическое состояние, обусловленное антибиотикоассоциированным псевдомембранозным и кандидозным колитом. В последнем случае пациент в течение длительного времени находился на АРВТ и имел вирусологическую ремиссию.

Таблица 3.2. Пациенты со стадией С1 по классификации CDC.

№	Кл.	CD4+(кл/мкл)	ВН(копий/мл)	АРВТ(мес)	Причина смерти
1	4В	665	28090	нет	генерализованный ТБ
2	4В	508	718869	нет	генерализованная лимфома
3	4В	507	10000000	нет	генерализованный ТБ
4	4В	539	неопредел.	24	ПМК и кандидозный колит

Стадия С2 по классификации CDC была диагностирована у 32 пациентов, из них у 9 был выявлен умеренный иммунодефицит ($CD4+ >350$ кл/мкл; таблица 3.3.), у 23 — выраженный иммунодефицит ($CD4+ 200-349$ кл/мкл; таблица 3.4.). Как видно из таблицы 3.3, самой распространённой причиной смерти у пациентов с умеренным иммунодефицитом был туберкулёз, в 2 случаях — генерализованный, в 1 — туберкулёз лёгких и в 1 — генерализованный в сочетании с обострением хронического вирусного гепатита

В+С. У всех пациентов, погибших от туберкулёза, была высокая вирусная нагрузка и отсутствовала АРВТ. У 3 пациентов причиной смерти стало поражение головного мозга: у 1 — токсоплазмоз, у 2 — вирусные энцефалиты, в том числе у 1 — неverifiedированный и у 1 — ПМЛ и ВЭБ-энцефалит. Последний пациент получал АРВТ и имел низкую вирусную нагрузку. Также у 1 пациента причиной смерти послужила вирусно-бактериальная пневмония и у 1 — бактериальный эндокардит трикуспидального клапана. Следует отметить, что уже при умеренном иммунодефиците среди причин смерти начинают фигурировать такие оппортунистические инфекции, как токсоплазмоз и ПМЛ.

Таблица 3.3. Пациенты с CD4+лимфоцитами > 350 клеток/мкл.

№	Кл.	CD4+(кл/мкл)	ВН(копий/мл)	АРВТ(мес)	Причина смерти
1	4В	350	11543	нет	вирусный энцефалит
2	4В	427	297477	нет	генерализован. ТБ и ХВГ В+С
3	5	407	7070	нет	бактериальный эндокардит
4	4В	381	115581	нет	вирусно-бактериал. пневмония
5	4В	360	—	нет	токсоплазмоз ГМ
6	4В	361	821170	нет	генерализованный ТБ
7	4В	354	303793	нет	генерализованный ТБ
8	2В	470	174690	нет	туберкулёз лёгких
9	4В	415	580	3	ПМЛ и ВЭБ-энцефалит

Как видно из таблицы 3.4, у пациентов с выраженным иммунодефицитом преобладающей причиной смерти также являлся туберкулёз, в том числе у 7 — генерализованный, у 2 — генерализованный в сочетании с другой патологией (в том числе у 1 — с пневмоцистной пневмонией и у 1 — с псевдомембранозным и кандидозным колитом), у 1 — туберкулёз лёгких. Второе место занимают пневмонии, в том числе у 3 пациентов — бактериальная пневмония, у 3 — пневмоцистная пневмония (в том числе у 1 в сочетании с туберкулёзом), у 1 — микст-пневмония. Также большую группу образуют поражения головного мозга, в том числе ПМЛ — у 3 человек (в том числе у 1 в сочетании с ВЭБ-

энцефалитом), неверифицированный вирусный энцефалит — у 1 и токсоплазмоз головного мозга — у 2. Ещё 1 летальный исход был обусловлен генерализованной неходжкинской лимфомой.

Таблица 3.4. Пациенты с CD4+лимфоцитами 200–349 клеток/мкл.

№	Кл.	CD4+(кл/мкл)	ВН(копий/мл)	АРВТ(мес)	Причина смерти
1	5	288	—	нет	ПЦП
2	4В	291	356883	нет	генерализованный ТБ
3	4В	215	524558	нет	вирусный энцефалит
4	4В	203	77592	была	ПМЛ
5	4В	247	неопредел.	21	генерализованный ТБ
6	4В	320	6042067	<1	бактериальная пневмония
7	4В	201	1249992	нет	генерализованный ТБ
8	4В	283	396410	нет	генерализованный ТБ
9	4В	295	—	нет	генерализованный ТБ
10	4В	282	15382	нет	токсоплазмоз ГМ
11	4В	278	327	17	ПМЛ и ВЭБ-энцефалит
12	4В	224	7690	была	генерализованный ТБ
13	4В	201	—	нет	генерализованный ТБ
14	4В	318	297477	нет	токсоплазмоз ГМ
15	4В	306	138	4	ПМЛ
16	4В	284	20498	нет	туберкулёз лёгких
17	4А	262	—	нет	бактериальная пневмония
18	5	304	—	нет	генерализованный ТБ, ПЦП
19	4В	204	310242	нет	ПЦП
20	4В	200	95669	<1	генерализованная лимфома
21	4В	331	396410	нет	генерализован. ТБ, ПМК и КК
22	4А	226	781888	нет	бакт.-грибковая пневмония
23	4В	211	1636	1	бактериальная пневмония

Всего в исследуемой группе 6 пациентов получали АРВТ непосредственно перед смертью более 12 месяцев (таблица 3.5.) и ещё 6 — от 6 до 12 месяцев (таблица 3.6.). При этом только у 6 из обследованных пациентов вирусная нагрузка на момент поступления была неопределяемой (таблица 3.7.) и у 20 — низкой (<1000 копий/мл; таблица 3.9.). Также среди них были пациенты, получавшие АРВТ ранее и прервавшие терапию до госпитализации, и пациенты, достигшие вирусологической ремиссии на АРВТ уже в стационаре (таблица 3.8.).

Таблица 3.5. Пациенты, получавшие АРВТ > 12 месяцев.

№	Кл.	CD4+(кл/мкл)	ВН(копий/мл)	АРВТ(мес)	Причина смерти
1	4В	539	неопредел.	24	ПМК и кандидозный колит
2	4В	247	неопредел.	21	генерализованный ТБ
3	4В	51	9757	120	ген. лимфома, бакт. пневмония
4	4В	100	неопредел.	72	генерализованный ТБ
5	4В	118	неопредел.	24	криптококк. менингоэнцефалит
6	4В	278	327	17	ПМЛ и ВЭБ-энцефалит

Как видно из таблицы, при продолжительности АРВТ более 1 года к моменту госпитализации вирусологической ремиссии удалось добиться у 4 человек, ещё у 1 репликация ВИЧ сохранялась на низком уровне и у 1 — на среднем, что может быть связано с недостаточной приверженностью к терапии пациентов (анамнестически отмечается нерегулярный приём препаратов и сохраняющиеся химические аддикции). Согласно классификации CDC, 3 пациентов относились к группе C3, 2 — к C2 и 1 — к C1. Вероятно, это связано с поздним началом терапии у большинства пациентов, которые, несмотря на вирусологическую ремиссию, не смогли за время продолжительной терапии вернуться к нормальному иммунному статусу.

Таблица 3.6. Пациенты, получавшие АРВТ от 6 до 12 месяцев.

№	Кл.	CD4+(кл/мкл)	ВН(копий/мл)	АРВТ(мес)	Причина смерти
1	4В	3	67379	10	ген. атипичный микобактериоз
2	4В	7	38139	10	генерализованный ТБ
3	4В	3	неопредел.	9	генерализованная лимфома
4	4В	141	122	8	генерализованный ТБ
5	4В	24	358949	7	генерализованный ТБ
6	4В	54	407670	7	генерализованный ТБ

Как видно из таблицы, при продолжительности АРВТ более 6 месяцев вирусологической ремиссии к моменту госпитализации удалось добиться у 1 человека, ещё у 1 репликация ВИЧ сохранялась на низком уровне, у 2 — на среднем и у 2 — на высоком, что может быть связано с недостаточной продолжительностью терапии или с недостаточной приверженностью к терапии. У пациентов №1 и №6 за время госпитализации удалось добиться снижения вирусной нагрузки до нижней границы среднего уровня, у пациента №2 — до неопределяемого уровня. Также обращают на себя внимание крайне низкие показатели иммунограммы у всех пациентов данной группы и тот факт, что подавляющее большинство летальных исходов в данной группе вызваны генерализованными микобактериальными инфекциями.

Таблица 3.7. Пациенты с неопределяемой ВН на момент поступления.

№	Кл.	CD4+(кл/мкл)	ВН(копий/мл)	АРВТ(мес)	Причина смерти
1	4В	539	неопредел.	24	ПМК и кандидозный колит
2	4В	247	неопредел.	21	генерализованный ТБ
3	4В	100	неопредел.	72	генерализованный ТБ
4	4В	118	неопредел.	24	криптококк. менингоэнцефалит
5	4В	3	неопредел.	9	генерализованная лимфома
6	4В	124	неопредел.	4,5	бактериальная пневмония

Среди пациентов с неопределяемой на момент поступления вирусной нагрузкой, медиана продолжительности АРВТ составила 22,5 месяца [12;24].

Согласно классификации CDC, 4 пациентов относились к группе С3, 1 — к С2 и 1 — к С1. Таким образом, из 6 пациентов 5 имели выраженную и глубокую степень иммунодефицита. Наличие вирусологической ремиссии, достигнутой вне ЛПУ, подтверждает достаточную приверженность данных пациентов к лечению, а выраженность иммунодефицита на фоне длительной эффективной терапии свидетельствует о слишком позднем назначении АРВТ. Соотношение пациентов мужского и женского пола в данной группе составило 1:1. Причинами смерти пациентов с неопределяемой вирусной нагрузкой были генерализованный туберкулёз — у 2, генерализованная неходжкинская лимфома, криптококковый менингоэнцефалит, бактериальная пневмония, псевдомембранозный и кандидозный колит — по 1 случаю.

Также была выявлена группа пациентов, у которых вирусная нагрузка снизилась до неопределяемой за время пребывания в стационаре (таблица 3.8.).

Таблица 3.8. Пациенты, достигшие неопределяемой ВН в КИБ.

№	Кл.	CD4+(кл/мкл)	ВН (копий/мл)		АРВТ(мес)	Причина смерти
1	4В	109	284	неопредел.	3	генерализованный ТБ
2	4В	50	762	неопредел.	4	сепсис
3	4В	12	27894	неопредел.	4,5	генерализованный ТБ
4	4В	7	38139	неопредел.	10	генерализованный ТБ

Среди пациентов, достигнувших вирусологической ремиссии за время госпитализации, медиана продолжительности АРВТ составила 4,25 месяца [3,8;5,9]. При поступлении у 2 пациентов была низкая вирусная нагрузка и у 2 — средняя. У всех пациентов данной группы был выявлен глубокий иммунодефицит (С3). Причиной смерти у 3 из них стал генерализованным туберкулёз и у 1 — септикопиемия с полиорганным поражением.

Таблица 3.9. Пациенты с низкой ВН на момент поступления.

№	Кл.	CD4+(кл/мкл)	ВН(копий/мл)	АРВТ(мес)	Причина смерти
1	4В	9	< 40	30 (прерв.)	генерализованный ТБ
2	4В	150	< 40	40 (прерв.)	токсоплазмоз ГМ и ПМЛ
3	4В	105	< 40	5	токсоплазмоз ГМ
4	4В	22	85	2	генерализованный ТБ
5	4В	64	114	1,5	ПЦП
6	4В	1	116	1,5	ЦМВ-энцефалит и ПМК
7	4В	141	122	8	генерализованный ТБ
8	4В	306	138	4	ПМЛ
9	4В	10	206	2	генерализованный ТБ
10	4В	114	213	5	лимфома ГМ
11	4В	159	238	3	генерализованный криптококкоз
12	4В	109	284	3	генерализованный ТБ
13	4В	24	325	2	генерализованный ТБ
14	4В	278	327	17	ПМЛ и ВЭБ-энцефалит
15	4В	8	341	1	кандидозный колит
16	4В	123	523	2	генерализованный ТБ
17	4В	415	580	3	ПМЛ и ВЭБ-энцефалит
18	4В	—	672	3	ген. атипичный микобактериоз
19	4В	50	762	4	сепсис
20	4В	—	795	нет	ПЦП

Среди пациентов, имевших на момент поступления низкую вирусную нагрузку, 15 относились к группе С3, 3 — к группе С2, у 2 иммунограмма не была выполнена. Практически во всех случаях причиной летального исхода были вторичные заболевания. Самой частой причиной оказались генерализованные микобактериальные инфекции — у 8 пациентов, ВИЧ-ассоциированные поражения головного мозга — у 7 пациентов.

Заключение

В ходе исследования были проанализированы истории болезней пациентов, умерших в СПб ГБУЗ «КИБ им. С.П. Боткина» с 1 января по 31 декабря 2015 года и имевших в заключительном диагнозе в качестве основного заболевания ВИЧ-инфекцию. Большинство пациентов оказалось гражданами Российской Федерации (368, 96%), не работающими лицами трудоспособного возраста (304, 80%), мужчинами (257, 67%), в том числе более половины (215, 56,1%) пришлось на мужчин в возрасте от 30 до 49 лет. Средний возраст умерших составил 37 ± 7 лет (23;68). Таким образом, большую часть умерших пациентов составили мужчины трудоспособного возраста.

На момент поступления 358 (93,5%) пациентов имели 4В и 319 (83,3%) — С3 стадию ВИЧ-инфекции, то есть у подавляющего большинства пациентов наблюдался глубокий иммунодефицит. Медиана количества CD4+-Т-лимфоцитов составила 33 кл/мкл [10;97] и 6,67% [3;14], однако 4 пациента имели нормальный иммунный статус ($CD4+ > 500$ кл/мкл) и 9 — умеренный иммунодефицит ($CD4+ > 350$ кл/мкл). Медиана продолжительности жизни от момента постановки диагноза ВИЧ-инфекция составила 6 лет [0,4;11,6], при этом у 116 (30,3%) пациентов диагноз впервые был поставлен в течение последнего года жизни, что говорит о поздней обращаемости и поздней диагностике ВИЧ-инфекции как минимум у трети пациентов.

Большинство пациентов имели химические аддикции (275, 71,8%). Преобладал инъекционный путь инфицирования (232, 60,5%). У 315 (82,2%) пациентов было выявлено сочетание ВИЧ-инфекции с хроническими вирусными гепатитами, у 187 (48,8%) из них имелась коинфекция ВГВ и ВГС. Таким образом, хронические вирусные гепатиты явились наиболее распространённым сопутствующим заболеванием.

На момент смерти 94 (24,5%) пациента получали АРВТ, медиана продолжительности терапии составила 1,5 месяца [0,5;3], при этом 6 пациентов получали терапию более полугода и 6 — более 12 месяцев. Медиана уровня

вирусной нагрузки составила 456004 копий/мл [102609;1398193], при этом у 6 пациентов вирусная нагрузка на момент поступления была неопределяемой и у 20 — низкой (<1000 копий/мл). Ещё у 4 пациентов неопределяемой вирусной нагрузки удалось добиться за время госпитализации. Таким образом, у большинства пациентов отсутствовала какая-либо АРВТ, а эффективная терапия имела место только в 10 случаях.

У всех пациентов было выявлено сочетание нескольких вторичных заболеваний. Среди оппортунистических инфекций преобладал орофарингеальный кандидоз, который был выявлен у 370 (96,6%) пациентов. У 300 (78,3%) пациентов были выявлены отклонения от нормальной массы тела, в частности у 153 (39,9%) — кахексия. У 188 (49,1%) пациентов была диагностирована бактериальная пневмония, чаще осложнявшая другую патологию. Микобактериальные инфекции были выявлены у 188 (49,1%) пациентов, у 149 (38,9%) из них — генерализованный туберкулёз. Было выявлено 89 бактериовыделителей (50,5% от всех пациентов с туберкулёзом). Из 47 (12,3%) пациентов, которым было проведено определение чувствительности микобактерий к противотуберкулёзным препаратам, в 40 (10,4%) случаях была выявлена резистентность микобактерий, в том числе в 19 (5%) — множественная лекарственная устойчивость и в 13 (3,4%) — широкая лекарственная устойчивость. Таким образом, у 8,4% всех пациентов и у 68,1% среди тех, кому выполнялось исследование, были выявлены МЛУ и ШЛУ МБТ, что представляет значимую эпидемиологическую опасность.

Ведущее место в структуре летальности заняли микобактериальные инфекции, ставшие причинами смерти в 145 (37,9%) случаях, 135 (35,2%) из которых пришлось на туберкулёз, а 128 (33,4%) — на генерализованный туберкулёз. Также распространёнными причинами смерти были пневмоцистная пневмония, на которую пришлось 33 (8,6%) случая, бактериальная пневмония — 28 (7,3%) случаев и токсоплазменный энцефалит — 28 (7,3%) случаев. Прочие причины смерти встречались с заметно меньшей частотой.

Таким образом, результаты данной работы совпадают с результатами, полученными в ходе других исследований на территории Российской Федерации, и подтверждают, что туберкулёз всё ещё является наиболее актуальной проблемой, занимающей лидирующую позицию среди причин смерти ВИЧ-инфицированных лиц. [2; 4; 6; 10; 11; 13] Также актуальности проблеме туберкулёза добавляет то, что он представляет опасность и для иммунокомпетентных лиц. В свете полученной в данной работе информации о широком распространении среди выделенных от пациентов микобактерий устойчивости к противотуберкулёзным препаратам, это приобретает особую эпидемиологическую значимость. Данные о половом составе и преобладающих возрастных группах также укладываются в общую картину. [13]

При сопоставлении результатов работы, с литературными данными, выявлено, что подавляющее большинство пациентов имели сочетанные предикторы летальности, в первую очередь глубокий иммунодефицит, высокую вирусную нагрузку, отсутствие АРВТ, орофарингеальный кандидоз, кахексию, пневмоцистную пневмонию, генерализованный туберкулёз, коинфекции с вирусными гепатитами. [16; 21; 23; 32; 34]

Особый интерес представляют пациенты, относящиеся к группе с плохо прогнозируемым летальным исходом, имевшие нормальные показатели иммунограммы, подавленную вирусную нагрузку и продолжительную АРВТ. Однако, как показывают результаты данной работы, по отдельности эти факторы оказываются недостаточно значимыми для предотвращения летального исхода. Причиной того, что сочетания этих факторов в данной выборке были крайне редки, вероятно служит позднее назначение АРВТ, в ряде случаев связанное с поздней диагностикой ВИЧ-инфекции. В результате пациенты, имеющие к моменту назначения терапии глубокий иммунодефицит, оказываются не в состоянии восстановить нормальный иммунный статус или восстанавливают его очень медленно, что согласуется с литературными данными. [22] Тем же пациентам, у которых на момент смерти иммунный

статус был нормальным или незначительно сниженным, в подавляющем большинстве случаев терапия ни разу не предлагалась. Ещё одной важной причиной является неэффективность назначаемой терапии, которая может быть связана как с низкой приверженностью пациента к лечению, так и с особенностями штамма вируса. В мировой практике широко используется определение чувствительности ВИЧ к АРВТ, являющееся важным для проведения успешной терапии. В настоящее время, к сожалению, данное исследование не входит в рамки базового обследования при назначении АРВТ в России. Не менее важным аспектом, влияющим на эффективность, является формирование приверженности к терапии, которому должно быть уделено внимание в каждом случае.

В отдельных случаях (13 пациентов в нашем исследовании) летальный исход наступил при уровне $CD4+>350$ клеток/мкл. Причинами смерти данной группы пациентов в том числе явились туберкулёз, токсоплазмоз головного мозга и ПМЛ, что указывает на необходимость настороженности в отношении вторичных инфекций и своевременного назначения АРВТ, в том числе у пациентов с сохранным иммунным статусом. Проблема летальных исходов среди иммунокомпетентных пациентов является крайне важной и требует дальнейшего изучения.

Ещё одно направление, развитие которого необходимо для снижения числа летальных исходов — расширение охвата диагностикой ВИЧ-инфекции, что необходимо для своевременного выявления инфицированных лиц до развития вторичных заболеваний. Как видно из характеристики исследуемой когорты пациентов, в настоящее время все возрастные группы находятся в зоне риска, в том числе и люди, не отмечавшие эпизодов опасного поведения. По нашим данным, у трети пациентов диагноз ВИЧ-инфекция был впервые поставлен в течение последнего года жизни, вплоть до случаев посмертной диагностики, что говорит о крайне поздней обращаемости.

Выводы

1. Основную долю умерших пациентов с основным диагнозом ВИЧ-инфекция составляют мужчины в возрасте от 30 до 49 лет (56,1%). Преобладающим путём инфицирования был инъекционный (60,5%). У 30,3% пациентов диагноз ВИЧ-инфекция был впервые поставлен в течение последнего года жизни, что говорит о поздней обращаемости.
2. На момент поступления 93,5% пациентов имели 4В стадию ВИЧ-инфекции, у 83,3% наблюдался глубокий иммунодефицит ($CD4^+ < 200$ клеток/мкл). Медиана продолжительности жизни от момента постановки диагноза составила 6 лет [0,4;11,6]. Только 24,5% пациентов получали АРВТ непосредственно перед смертью и только у 10 из них на момент смерти терапия была эффективной (неопределяемая ВН), что говорит о низком охвате, недостаточной эффективности, низкой приверженности и позднем назначении терапии.
3. У всех пациентов имелось сочетание нескольких вторичных заболеваний, среди которых наиболее часто выявлялись кандидоз (96,6%), бактериальная пневмония (49,1%), туберкулёз (49,1%). Самым распространённым сопутствующим заболеванием явились хронические вирусные гепатиты (82,2%).
4. Основной причиной смерти пациентов с ВИЧ-инфекцией явился генерализованный туберкулёз (33,4%), с меньшей частотой были отмечены пневмоцистная пневмония (8,6%), токсоплазмоз головного мозга (7,3%), бактериальная пневмония (7,3%) и другие причины.
5. Причины смерти пациентов с уровнем $CD4^+ > 350$ клеток/мкл были представлены туберкулёзом, токсоплазмозом головного мозга и ПМЛ, что указывает на необходимость настороженности в отношении вторичных инфекций у пациентов с сохранным иммунным статусом и своевременного назначения им АРВТ.

Подпись автора дипломной работы _____ / Железникова П. М. /

Список литературы

1. Бартлетт Дж. Галлант Дж., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. 2009–2010. // М.: Р.Валент, 2010. —490 с.
2. Беляков Н. А., Лиознов Д. А. Тенденции развития эпидемии ВИЧ-инфекции на Северо-Западе Российской Федерации. // Медицинский академический журнал. — 2015. — Т. 15, № 4. с. 59-69.
3. Бондаренко В. Н., Демидова Е. В. Анализ стационарной летальности у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулёзом. // Проблемы здоровья и экологии. — 2008. — №4(18). с. 91-94.
4. Ермак Т. Н. Заболеваемость и смертность от туберкулеза у взрослых больных ВИЧ-инфекцией в 15 регионах Российской Федерации в 2004-2006 гг / Т. Н. Ермак, А. В. Кравченко, В. И. Шахгильдян // Федеральный научно-практический центр по профилактике и борьбе со СПИДом Роспотребнадзора. — М., 2007. — 300 с.
5. Зимина В. Н., Кравченко А. В., Батыров Ф. А. и др. Генерализованный туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний. // Инфекционные болезни. — 2010. — Т8, №3. с.5-8.
6. Михайлова Н. Р., Михайловский А. М., Вяльцин С. В., Калинина Т. Н. Характеристика летальных случаев больных с ВИЧ-инфекцией на стадии СПИДа в городе Оренбурге в 2012 г. // Вестник ОГУ.— 2014., янв.— №1 (162) с. 130-135.
7. Носик М., Рыманова И.В., Севостьянихин С., Собкин А. Структура инфекционных поражений у больных при ВИЧ-инфекции, ассоциированной с туберкулезом. // Сборник тезисов Пятой конференции по ВИЧ/СПИДу в Восточной Европе и Центральной Азии, Москва. — 2016.— с. 177-178.
8. Перегудова А. Б., Шахгильдян В. И., Цветкова О. О. и др. Структура поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией специализированного отделения инфекционной больницы // Терапевтический архив. — 2010. —Т. 82, №11. с.9-22.

9. Рахманова А. Г., Виноградова Е. Н., Воронин Е. Е., Яковлев А. А. ВИЧ-инфекция. // СПб.: «Двадцать первый век», 2004. — 696 с.
10. Рахманова А. Г., Яковлев А. А., Дмитриева М. И., Виноградова Т. Н., Козлов А. А. Анализ причин смерти ВИЧ-инфицированных в 2008-2010 гг. по материалам клинической инфекционной больницы им. С. П. Боткина, г. Санкт-Петербург. // Казанский медицинский журнал. — 2012. — Т. 93, № 3. с. 522-526.
11. Шахгильдян В.И., Васильева Т.Е., Перегудова А.Б. и др. Спектр, особенности клинического течения, диагностика оппортунистических и сопутствующих заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных инфекционного стационара Москвы // Терапевтический архив. — 2008. — Т. 80, №11. с. 10-17.
12. Яковлев А.А., Мусатов В.Б., Савченко М.А. Причины летальных исходов у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусную терапию. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2015. — Т. 7, № 1. с. 84-89.
13. ВИЧ-инфекция: Справка: ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 30 июня 2016 г. // Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом. — Москва. — 2016.
14. ВОЗ: Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков. // Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ: обновленная версия 2012. [Электронный ресурс] URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/157166/e95794R.pdf (дата обращения: 05.03.2017)
15. Приложение к Инструкции по заполнению годовой формы государственного федерального статистического наблюдения N 61 "Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией", утвержденной Приказом Минздравсоцразвития России от 17 марта 2006 г. N 166 [Электронный ресурс] URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_59648/861efd3f0e1fcefbeaceb4e928a1d78cb70a4703/ (дата обращения: 05.03.2017)
16. Brennan A., Maskew M., Sanne I., Fox M. The interplay between CD4 cell count, viral load suppression and duration of ART on mortality in a resource-

limited setting. // *Trop Med Int Health*. 2013 May ; 18(5): P. 619-631.

17. Carvour ML, Harms JP, Lynch CF, et al. Differential Survival for Men and Women with HIV/AIDS-Related Neurologic Diagnoses. // *PLoS One*. 2015; 10(6): e0123119.

18. Clavel F., Guétard D., Brun-Vézinet F., Chamaret S., et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. // *Science (New York, N.Y.)*. 1986. Vol. 233, no. 4761. P. 343-346.

19. Coakley E., Petropoulos C. J., Whitcomb J. M. Assessing chemokine co-receptor usage in HIV. // *Current opinion in infectious diseases*. 2005. Vol. 18, no. 1. P. 9-15.

20. Djawe K, Buchacz K, Hsu L, et al. Mortality Risk After AIDS-Defining Opportunistic Illness Among HIV-Infected Persons — San Francisco, 1981–2012. // *Journal of Infectious Diseases Advance*. 2015 Nov 1;212(9): P. 1366-75.

21. Ehren K, Hertenstein C, Kümmerle T, Vehreschild JJ, et al. Causes of death in HIV-infected patients from the Cologne-Bonn cohort. // *Infection*. 2014 Feb; 42(1): P. 135-140.

22. Engsig FN, Zangerle R, Katsarou O, et al. Long-term Mortality in HIV-Positive Individuals Virally Suppressed for >3 Years With Incomplete CD4 Recovery // *HIV/AIDS. Clin Infect Dis*. 2014 May; 58 (9): P. 1312-1321.

23. Galisteu KJ, Cardoso LV, Furini AA, et al. Opportunistic infections among individuals with HIV-1/AIDS in the highly active antiretroviral therapy era at a Quaternary Level Care Teaching Hospital. // *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015 Mar-Apr; 48(2): P. 149-156.

24. Guyader M., Emerman M., Sonigo P., Clavel F., et al. Genome organization and transactivation of the human immunodeficiency virus type 2. // *Nature*. 1987. Vol. 326, no. 6114. P. 662-669.

25. Kaur G., Mehra N. Genetic determinants of HIV-1 infection and progression to AIDS: susceptibility to HIV infection. // *Tissue antigens*. 2009. Vol. 73, no. 4. P. 289-301.

26. Müller M, Wandel S, Colebunders R, et al. Incidence and Lethality of Immune Reconstitution Disease in HIV-Infected Patients Starting Antiretroviral Therapy: Systematic Review and Meta-Analysis // *Lancet Infect Dis*. 2010 April ; 10(4): P. 251-261.
27. Nyamweya S., Hegedus A., Jaye A., Rowland-Jones S., Flanagan K. L., Macallan D. C. Comparing HIV-1 and HIV-2 infection: Lessons for viral immunopathogenesis. // *Reviews in medical virology*. 2013. Vol. 23(4): P. 221-240.
28. Plantier JC, Leoz M, Dickerson JE, De Oliveira F, et al. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. // *Nature Medicine* 15 (8): P. 871-872.
29. Sackoff J.E. et al. Causes of Death among Persons with AIDS in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy: New York City. // *Ann Intern Med*. Sep. 2006. 19(145): P. 397-406.
30. Semeere AS, Lwanga I, Sempa J, et al. Mortality and immunological recovery among older adults on antiretroviral therapy at a large urban HIV clinic in Kampala, Uganda. // *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014. Dec 1;67(4): P. 382-389.
31. Sharp P. M., Hahn B. H. Origins of HIV and the AIDS pandemic. // *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2011 Sep;1(1): a006841.
32. Shahrin L, Leung DT, Matin N, Pervez MM, Azim T, et al. (2014) Characteristics and Predictors of Death among Hospitalized HIV Infected Patients in a Low HIV Prevalence Country: Bangladesh. // *PLoS ONE* 9(12): e113095.
33. Simmons RD, Ciancio BC, Kall MM, Rice BD, Delpech VC Ten-year mortality trends among persons diagnosed with HIV infection in England and Wales in the era of antiretroviral therapy: AIDS remains a silent killer. // *HIV Med*. 2013 Nov;14(10): P. 596-604.
34. CD4 Cell Count and the Risk of AIDS or Death in HIV-Infected Adults on Combination Antiretroviral Therapy with a Suppressed Viral Load: A Longitudinal Cohort Study from COHERE. // The Opportunistic Infections Project Team of the COHERE in EuroCoord (2012) *PLoS Med* 9(3): e1001194.
35. HIV Sequence Compendium 2015 // Los Alamos National Laboratory.

Theoretical Biology and Biophysics. 2015 [Электронный ресурс] URL: www.hiv.lanl.gov (дата обращения: 20.02.2017)

36. NIAID/NIH: More on How HIV Causes AIDS [Электронный ресурс] URL: www.niaid.nih.gov/topics/HIVAIDS/Understanding/howHIVCausesAIDS/Pages/howhiv.aspx (дата обращения: 03.03.2017)

37. NIAID/NIH: The Relationship Between the Human Immunodeficiency Virus and the Acquired Immunodeficiency Syndrome [Электронный ресурс] URL: www.niaid.nih.gov/topics/HIVAIDS/Understanding/howHIVCausesAIDS/Pages/relationshipHIVAIDS.aspx (дата обращения: 22.02.2017)

38. Virus Taxonomy: 2014 Release. // International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). [Электронный ресурс] URL: www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp (дата обращения: 20.02.2017)

39. UNAIDS. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. Geneva: United Nations Programme on HIV/AIDS, 2013. [Электронный ресурс] URL: www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013_en.pdf (дата обращения: 20.02.2017)

40. Официальный сайт ВОЗ [Электронный ресурс] URL: www.who.int (дата обращения: 28.03.2017)

41. Официальный сайт ФЦ СПИД в СПб [Электронный ресурс] URL: www.hiv-spb.ru: Информационный бюллетень «ВИЧ-инфекция в Санкт-Петербурге по состоянию на 01.01.2016 г.»; Информационный бюллетень «ВИЧ-инфекция в Санкт-Петербурге по состоянию на 01.07.2016 г.» (дата обращения: 18.04.2017)

42. Официальный сайт ЮНЭЙДС [Электронный ресурс] URL: www.unaids.org (дата обращения: 15.03.2017)

Приложение

Приложение 1. Список публикаций.

**XX Международная
медико-биологическая конференция
молодых исследователей
«Фундаментальная наука
и клиническая медицина —
человек и его здоровье»**

22 апреля 2017 года

Санкт-Петербургский государственный университет

**ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ НАУКА
И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**

ТОМ XX

Санкт-Петербург

2017

АНАЛИЗ ПРИЧИН ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

П. М. Железникова, студ.

*Санкт-Петербургский государственный университет,
кафедра инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии.
Клиническая инфекционная больница им. С. П. Боткина.
Санкт-Петербург, Россия*

ВИЧ-инфекция является одной из актуальных проблем здравоохранения. В настоящее время в России сохраняется высокий уровень заболеваемости и с каждым годом возрастает летальность от ВИЧ-инфекции. Структура летальных исходов является одним из важных показателей, характеризующих эпидемиологическую ситуацию в регионе.

Целью данной работы было изучение структуры летальных исходов, связанных с ВИЧ-инфекцией. При проведении сплошного исследования был выполнен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с основным диагнозом ВИЧ-инфекция, умерших в СПб ГБУЗ «КИБ им. С. П. Боткина» в 2015 году.

Всего было проанализировано 383 случая летальных исходов, из которых 67 % пришлось на лица мужского пола. Средний возраст умерших составил 37 ± 7 лет, при этом время от момента постановки диагноза ВИЧ-инфекция до смерти составило в среднем $6,5 \pm 5,7$ лет. Инъекционный путь инфицирования был установлен у 60,5 % пациентов, половой путь — у 8 %, у 31,5 % путь не был достоверно установ-

196

лен. 72 % умерших имели химические аддикции, при этом 60 % в тот или иной период жизни относились к потребителям инъекционных наркотиков. На момент смерти 25 % пациентов получали АРВТ, а ещё 13,5 % получали терапию в прошлом, но прервали ввиду низкой приверженности. Медиана продолжительности терапии у первой группы пациентов составила 1,5 месяца. Среди причин смерти ведущее место занимают микобактериальные инфекции (34 %), среди которых преобладает генерализованный туберкулёз (29 %). К распространенным причинам также относятся пневмонии (20 %), из которых 8 % приходится на пневмоцистную пневмонию, энцефалиты (12,5 %), среди которых 5 % приходится на токсоплазменный энцефалит, и злокачественные новообразования (5 %), представленные преимущественно генерализованной лимфомой (4 %). Ещё 20 % смертельных исходов были обусловлены сочетанием нескольких причин.

Исходя из полученных результатов, можно сделать выводы о том, что в настоящее время наибольший удельный вес в структуре летальности, связанной с ВИЧ-инфекцией, имеют мужчины трудоспособного возраста, а также лица, относящиеся к потребителям инъекционных наркотиков. Наиболее распространенной причиной смертельных исходов является генерализованный туберкулёз. Несмотря на то, что в среднем диагноз ВИЧ-инфекция ставился за 6,5 лет до смерти, подавляющее большинство пациентов не получали АРВТ до последней госпитализации либо бросали терапию из-за низкой приверженности.

Автор выражает благодарность научному руководителю к.м.н. Комаровой Александре Яновне.